

Année 1972

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Pierre GODENECHÉ

né le 30 Mars 1942 à Riom-ès-Montagnes (Cantal)

Présentée et soutenue publiquement le 10 Avril 1972

ETUDE D'UN TEST MANOMETRIQUE DE RESORPTION DU L.C.R.

(perfusion intrathécale à débit constant)

Président : M. JANNY, Professeur

Membres du Jury : M. MEYNIEL, Professeur

M. RAYNAUD, Maître de Conférences Agrégé

M. TOURNILHAC, Agrégé



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE CLERMONT-FERRAND

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1972

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Pierre GODENECHÉ

né le 30 Mars 1942 à Riom-ès-Montagnes (Cantal)

Présentée et soutenue publiquement le 10 Avril 1972

ETUDE D'UN TEST MANOMETRIQUE DE RESORPTION DU L.C.R. (perfusion intrathécale à débit constant)

Président : M. JANNY, Professeur
Membres du Jury : M. MEYNIEL, Professeur
M. RAYNAUD, Maître de Conférences Agrégé
M. TOURNILHAC, Agrégé

Clermont-Reproduction, 64 avenue J. Noellet - AUBIERE



UNIVERSITÉ DE CLERMONT—

Président : R. KOHLMULLER
Vice-Président : M. LEMOSSE
Secrétaire générale : Mme CHOPART

FACULTÉ DE MÉDECINE :Doyen : G. MEYNIEL
1er Vice-Doyen : P. LATAIX
2e Vice-Doyen : C. GENTOU

Directeur Honoraire : M. MERLE

Professeurs Honoraires : Mme BLANQUET, MM. GERMAIN, PETIT,
THOMAS, VAURS, WILLEMIN-CLOG.

Professeurs Titulaires

MM.	BARRIER	Clinique Chirurgicale A
	BAUDON	Clinique Obstétricale
	BERGERON	Pathologie Médicale
	CHAMPEIX	Médecine Légale et Médecine Sociale
	CLUZEL	Bactériologie et Hygiène
	COULET	Botanique et Microbiologie
	DASTUGUE	Biochimie Médicale
	DELAGE	Anatomie Pathologique
	DUCHENE-MARULLAZ	Pharmacologie
	FOURRIER	Pathologie Chirurgicale
	GRAS	Clinique Médicale A
	JACQUEMET	Technique Chirurgicale
	JALLUT	Séméiologie Médicale
	JANNY	Neuro-Chirurgie
	LATAIX	Clinique Chirurgicale B
	MERCIER	Anatomie
	MEYNIEL	Biophysique Médicale
	MOLINA	Clinique Pneumo-phtisiologique
	POROT	Clinique Neurologique et Psychiatrique
Mle	RAMPON	Thérapeutique
MM.	ROUHER	Clinique Ophtalmologique
	TERRASSE	Clinique Médicale B
	THIEBLOT	Physiologie
	TURCHINI	Histologie et Embryologie

Professeurs Titulaires à titre personnel

MM.	ALFIERI	Biophysique Médicale
	PIGNIDE	Médecine Générale
	REY	Maladies infectieuses
	VIALLET	Electro-Radiologie

Professeurs sans Chaire

MM. BOURDEIX	Chirurgie Générale
MENUT	Pédiatrie et Puériculture
Mme MOINADE	Médecine Générale et Thérapeutique
MM. MONTRIEUL	Neuro-Chirurgie
NEVEU	Urologie
VENRIES de LAGUILLAUMIE	Anatomie Pathologique

Maîtres de Conférences Agrégés

MM. BAGUET	Thérapeutique, Réanimation Médicale, Rééducation Fonctionnelle et Hydrologie
BEYTOUT	Bactériologie - Virologie
BOUCHER	Physiologie
BRUHAT	Gynécologie et Obstétrique
CHABANNES	Neuro-Chirurgie
CONSTANTIN	Anesthésiologie
GAILLARD de COLLOGNY	Oto-Rhino-Laryngologie
GENTOU	Biochimie Médicale
GLANDDIER	Chirurgie Générale
MALET	Histologie, Embryologie, Cytogénétique
MARCHEIX	Médecine Interne
PÉRI	Stomatologie
PLAGNE	Cancérologie Clinique
PLANCHE	Psychiatrie d'Adultes
POURHADI	Histologie
RAYNAUD	Pédiatrie
SOLÉ	Ophtalmologie
VANNEUVILLE	Anatomie et Organogénèse (option Clinique, Chirurgie Générale)

Délégués dans les Fonctions de Maître de Conférences Agrégé.

Mme LAVARENNE	Pharmacologie Médicale
---------------	------------------------

Agrégés

MM. RENARD	Pneumo-Phtisiologie
TOURNILHAC	Neurologie et Psychiatrie

Attaché Principal de la Faculté de Médecine : F. BERTHON
Conservateur de la Bibliothèque : M. ARCHIMBAUD

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentées à l'occasion d'une soutenance de Thèses de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation (Délibération du 6 Juin 1956).

AVANT PROPOS

Quand on a le bonheur d'avoir été élevé dans une famille aussi pleinement dévouée à la médecine et que l'on a l'honneur d'avoir un père aussi admirablement convaincu que son métier est le plus beau du monde et que l'on rêve de l'imiter, alors le choix d'un métier semble facile et c'est tout naturellement que nous avons choisi la carrière médicale.

C'est donc à lui et à notre mère dont le dévouement et la bonté sont immense que nous dédions d'abord ce travail.

Ce n'est peut-être pas non plus par hasard que le mariage nous a allié à une autre famille médicale. Puissent notre femme et nos beaux-parents trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

Nous avons entrepris ce travail à la clinique Neuro-chirurgicale de Monsieur le professeur JANNY qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de Thèse. Nous avons pu tout au long de ce travail apprécier la rigueur de son enseignement et son remarquable sens clinique. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre admiration et de notre fidèle attachement.

Monsieur le Doyen Meyniel a bien voulu juger ce travail. Nous avons pu profiter avec bonheur de son enseignement. Il nous a toujours reçu avec la plus grande bienveillance; Il est le maître apprécié et aimé de notre femme. Nous lui exprimons toute notre gratitude.

Monsieur le Professeur RAYNAUD a été et reste notre "patron". Avec Monsieur le Professeur WILLEMIN-CLOG qui fut notre premier et vénéré maître et Monsieur le Professeur MENUT dont nous avons eu l'honneur d'être un an l'interne, il sut nous communiquer sa passion pour la Pédiatrie. Il nous a guidé tout au long de notre Internat. Nous n'oublierons jamais la richesse de son enseignement, sa grande bonté au lit des petits malades et son profond sens humain.

Nous remercions Monsieur le Professeur TOURNILHAC d'avoir bien voulu accepter de siéger dans notre jury de Thèse. Nous avons été six mois son interne. Ces six mois furent très enrichissants et nous le remercions pour cet enseignement et pour l'indulgence qu'il a toujours témoigné à notre égard.

Nous avons toujours eu beaucoup de plaisir à travailler avec Monsieur le Professeur agrégé CHABANNES. Nous lui présentons nos remerciements amicaux.

Messieurs les Professeurs JALLUT et MOLINA ont été également nos maîtres au cours de notre Internat. Nous les en remercions.

Monsieur Philippe LAPALUS a participé à la partie physiologique de ce travail avec un grand dévouement et une remarquable compétence. "Reçois, mon cher Philippe, mes très sincères remerciements".

Notre thèse aurait très certainement été incomplète sans l'énorme travail effectué par nos amis CHASTANG Claude, et JOUAN Jean-Patrice auxquels revient tout le mérite de la partie mathématique et statistique. Qu'ils en soient remerciés bien vivement.

Nous remercions également le personnel du centre de calcul de l'université de Clermont-Ferrand de son aimable collaboration.

Nous dédions enfin ce travail à tous nos maîtres de la faculté et des hôpitaux, à tous nos camarades externes et internes, à notre famille et à tous nos amis.

ERRATA

Lire : BENABID au lieu de BENABIB

PLAN :

Cisternographie et isotopique

Lire :

Cisternographie isotopique

Page 3 : dont les échanges

Lire : donc les échanges

Page 12 : 4 à 12 p

Lire : 4 à 12 μ

Page 16 : invertigations

Lire : investigations

Page 45 : de sujets normaux

Lire : des sujets normaux

Page 50 : du gradient de pression P_2

Lire : du gradient de pression ΔP_2

C'est une constante

Lire : C. est une constante

Page 52 : $N(t) = N_0 V$

Lire : $N(t) = N_0 + V$

Page 54 : $U = - \Sigma$

Lire : $U = \Sigma$

$$B = \frac{1}{n}$$

Lire : $B = \frac{1}{- \frac{1}{n}} \cdot e^{-c}$

Page 55 : $A + B I^{cx}$

Lire $A + B e^{cx}$

Page 66 : 3 i — Lire 3 z

minimum indications — Lire : minimum d'indications

Page 79 :

P
(mm Hg)

Lire : ΔP

(mm Hg)

PLAN

I- INTRODUCTION

II- ETUDE PHYSIOLOGIQUE DU LIQUIDE DU L. C. R.

- Sécrétion
- Volume
- Circulation
- Résorption
- Rôle de l'élasticité du système.

III- PRINCIPE

- Cisternographie et isotopique
- Epreuve de perfusion
- Principe de l'analyse mathématique du test.

IV- METHODE ET MATERIEL

V- RESULTATS

- Analyse qualitative
- Analyse mathématique et exploitation statistique
 - a) Etude théorique
 - b) Vérification du modèle mathématique
 - c) Comparaison des familles cliniques

VI- COMMENTAIRE

VII- CONCLUSION

INTRODUCTION

Le pronostic de l'hydrocéphalie communicante a fait d'importants progrès ces derniers temps avec l'apport des dérivations ventriculo-atriales par valves.

L'indication de ce geste opératoire suppose une notion fondamentale, celle de l'évolutivité de l'hydrocéphalie.

Cette notion est difficile à acquérir, soit que l'on voie le malade pour la première fois, soit que le malade soit déjà opéré depuis plusieurs années et que l'on se demande si la dérivation est encore utile.

Pour préciser ce point nous n'avions jusqu'à ces derniers temps que la cisternographie isotopique, mais cette épreuve est plus qualitative que quantitative et c'est finalement l'impression clinique qui primait.

En 1970, KATZMAN, HUSSEY et SCHANZER (30 et 31) ont essayé d'adapter en clinique un test de résorption du L.C.R., en jugeant le comportement de la pression intracrânienne devant une perfusion liquidienne à débit constant dans les espaces sous arachnoïdiens.

La même année, BENABIB (4), dans une thèse inspirée par de ROUGEMONT, a essayé de préciser à partir d'un modèle mathématique les variations de pression intracrânienne en présence de tumeurs expérimentales.

Nous avons, ainsi, été amenés à utiliser la technique de perfusion décrite par KATZMAN et ses collaborateurs et

nous nous sommes inspirés des travaux de BENABIB pour l'exploitation statistique des courbes obtenues.

Notre but était en effet d'essayer de préciser certains coefficients et en particulier la résistance à l'écoulement du L. C. R. de patients présentant une affection, récente ou ancienne, évolutive ou stabilisée, susceptible d'entraîner une rétention de L. C. R.

ETUDE PHYSIOLOGIQUE

I- INTRODUCTION

Le liquide céphalo-rachidien est une "humeur" contenue dans les espaces sous-arachnoïdiens et ventriculaires. Ce liquide, eau de roche, est en contact intime avec tout l'axe cérébrospinal.

Bien que relativement peu abondant (100 à 150 cm³) il joue un rôle mécanique important, enveloppant et protégeant le cerveau contre les variations de pression auxquelles il est soumis. La faible densité du liquide céphalo-rachidien par rapport au tissu encéphalique a pour effet de diminuer le poids apparent du cerveau. Ainsi un cerveau qui, à l'air libre, pèse 1,500 kg ne pèse plus que 49 g lorsqu'il baigne dans le liquide céphalo-rachidien.

Mais son intérêt ne se limite pas à ce rôle purement mécanique. De nombreux échanges de métabolites se font à la fois avec le sang et le tissu cérébral.

Cependant une étude complète de la physiologie du L. C. R. nous entraînerait beaucoup trop loin. Aussi dans le cadre de ce travail nous nous contenterons d'étudier en détail la sécrétion, la circulation et la résorption du L. C. R., et dont les échanges qui ont trait à son seul rôle mécanique dont la perturbation agira sur deux composantes physiques : le volume et la pression.

Liquide céphalo-rachidien : L. C. R.

II- LA SECRETION DU L. C. R.

Le L. C. R. est secrété continuellement dans les ventricules cérébraux et ceci implique un mécanisme de drainage dans les espaces vasculaires.

1- Lieu de sécrétion

La sécrétion du L. C. R. est en grande partie plexuelle. Il existe également une sécrétion extra-plexuelle dont l'importance est diversement appréciée par les auteurs.

a- Les plexus choroïdes

Le L. C. R. n'a presque partout que des rapports éloignés avec le système capillaire sanguin. En effet la plexuelle et l'épendyme possèdent peu de lit vasculaire et l'on nie actuellement le rôle fonctionnel des espaces de VIRCHOW et ROBIN.

Cependant dans quatre régions (toit des III^e et IV^e ventricules, paroi des ventricules latéraux) on constate une différenciation avec hypervascularisation de l'épendyme : ces formations hypervascularisées constituent les plexus choroïdes qui sont limités par l'épendyme que l'on appelle ici épithélium choroïdien.

Il existe ainsi une constitution morphologique favorable à la sécrétion de fluide : un secretat plasmatique provient des pelotons capillaires et les cellules endothéliales spécialisées sélectionnent les solutés de la sécrétion.

- Macroscopiquement le plexus choroïde a l'apparence d'une membrane épaisse, grenue, vallonée avec un renflement sur son bord libre : le glomus. Des villosités augmentent considérablement la surface de tissu exposée dans les ventricules. En 1949 VOETMANN (57) a calculé que la surface de ces villosités était de l'ordre de 200 cm² pour les quatre plexus. Le plexus est irrigué par des artères choroïdiennes antérieures et postérieures. Il a un réseau veineux très riche.

- l'épithélium choroïde est représenté par une seule couche de cellules avec parfois présence de cils.

- La microscopie électronique a permis d'affirmer la nature sécrétoire des cellules épithéliales : l'existence de granulations sécrétoires dans le cytoplasme, l'apparition de vacuoles en réponse aux drogues, la découverte de plissements basaux et de bordures en brosses, en réalité des microvillosités, sont autant de preuve de cette nature sécrétoire. Il existe d'ailleurs une analogie indiscutable avec les cellules du tube rénal, (Dohrmann 1970) (20) suggérant ainsi un rôle dans le transport de l'eau. Les jonctions intercellulaires sont étanches (Zonula occludens) ; le passage se fait donc par voie transcellulaire ce qui explique le caractère de haute sélectivité de cette barrière hémato-méningée.

b- Origine extra-plexuelle

Son existence est indiscutable : déjà en 1929 DANDY avait constaté la présence d'une sécrétion après avoir coagulé les plexus choroïdes. De même quand un blocage ventriculaire complet isole le lac lombaire du liquide ventriculaire on constate qu'après avoir vidé par ponction lombaire les espaces sous-arachnoïdiens il se reforme du liquide in situ.

Quand on injecte de la fluorescéine par voie veineuse à des chats on constate que la fluorescéine apparaît en abondance au niveau des plexus mais aussi autour des vaisseaux sous-arachnoïdiens. On peut refaire la même expérience avec des radioisotopes et on peut ainsi vérifier l'origine extraplexuelle à partir des capillaires de l'espace sous-arachnoïdien spinal et périencéphalique. Son mécanisme est mal déterminé, on ne sait encore si le L.R.C. ainsi formé provient d'une transsudation ou d'une sécrétion active. Son importance est diversement appréciée. On lui accorde cependant de plus en plus d'importance : déjà en 1963 BERING et SATO (7) estimaient qu'elle pouvait atteindre 40 % de la sécrétion totale.

2- Physiologie de la sécrétion

Une importante avance dans la connaissance de la physiologie du L.C.R. a été faite avec l'introduction d'une méthode de perfusion du L.C.R. par PAPPENHEIMER et ses collaborateurs (1962) (42)

En 1934 MASSERMAN (36) eut le premier, l'idée de calculer le débit sécrétoire en fonction du temps mis pour retrouver la pression initiale du L.C.R. après soustraction liquidienne par voie lombaire. L'importance de cette soustraction variait entre 10 et 45 ml. Le débit moyen ainsi calculé chez 83 patients était de 10,319 ml/mn.

En 1935 RISER (46) mesurait le débit toutes les heures au cours de drainage lombaire. SJOQVIST en 1937(53) étudiait le débit quotidien du L.C.R. au cours de drainage ventriculaire permanent.

SWEET et LOCKSLEY en 1953 (54) calculaient le taux de formation du L.C.R. chez des malades ayant une obstruction de l'aqueduc de SYLVIVUS, en mesurant la quantité de liquide qu'ils devaient soustraire quotidiennement pour maintenir une pression constante.

On voit tout de suite quel est le principal défaut de ces méthodes ; elles ne différencient pas nettement la sécrétion et la résorption. D'autre part, le fait de retirer du liquide peut-il altérer la sécrétion du L.C.R. ? La résorption se poursuit-elle même à des pressions très basses, faisant ainsi sous estimer le débit de sécrétion ? L'élasticité des espaces sous arachnoïdiens rend-elle cette mesure imprécise ?

Si les travaux récents montrent que le taux de formation n'est pas modifié par une soustraction liquidienne, on n'a pas encore pu donner de réponse certaine aux deux dernières objections et les résultats obtenus par ces techniques sont douteux.

Il a donc fallu attendre PAPPENHEIMER pour qu'avec les épreuves de perfusion apparaisse une technique fiable.

D'autres auteurs se sont ensuite inspirés de cette méthode en y apportant des modifications : POLLAY et DAVSON en 1963 (45), CSERR en 1965 (10), RUBIN en 1966(47), CUTLER en 1968 (12), DAVSON en 1970 (16) et enfin KATZMAN, HUSSEY et SCHANZER en 1970 (30 et 31) dont les travaux inspirèrent notre récente étude.

Le liquide perfuseur peut être un liquide céphalo-rachidien artificiel (Elliott's solution, Baxter laboratoires, Morton Grove Illinois) ou plus simplement du soluté physiologique à 9 p 1000. La perfusion se fait par voie lombaire ou ventriculaire. On peut ajouter dans le liquide perfuseur soit de l'Inuline (Pappenheimer, Rubin),, soit de la sérum albumine marquée isotopiquement (Cutler) qui ne diffusent que très peu dans les tissus adjacents. CUTLER notamment reprit le montage de PAPPENHEIMER : perfusion par voie ventriculaire (voie d'OMMAYA (40)) d'un liquide contenant de la sérum albumine marquée à l'iode 131, drainage par voie lombaire au moyen d'un cathéter dont on peut à volonté élever ou abaisser le niveau par rapport au sac lombaire et analyse du liquide d'écoulement par un compteur de radioactivité conjuguée à l'étude de la pression de l'ensemble du système. On peut ainsi faire varier les divers paramètres (débit de perfusion, pression du liquide céphalo-rachidien et donc résorption). Quand la radioactivité du liquide d'écoulement est stable pour une pression donnée, on peut admettre que la résorption est constante et on peut déduire la sécrétion physiologique :

- le débit de sécrétion du L. C. R. est de 0,35 ml/mn chez l'homme adulte.
- ce même débit est indépendant de la sécrétion sur un même sujet : ceci a été établi chez la chèvre (Pappenheimer), le chien (Bering), le chat (Katzman). Seul Calhoun (9) chez le veau a trouvé une chute de sécrétion de 50 % quand la pression croit de -100 à + 200 mm d'eau.

Chez l'homme CUTLER a mesuré cette sécrétion pour des pressions allant de 0 à 200 mm de liquide céphalo-rachidien sans trouver de différence significative. Il a ainsi fait trois fois cette mesure chez le même malade à des pressions successives de 240, 320 et 350 mm de L. C. R. et le débit a été respectivement de 0,33, 0,34, et 0,27 ml/mn. Il estime donc que la sécrétion est totalement indépendante de la pression même à des niveaux anormalement élevés.

Pourtant dans les hydrocéphalies chroniques expérimentales de l'animal on a pu démontrer que le débit sécrétoire était diminué. Il est vraisemblable que cette diminution est plus en rapport avec une inflammation provoquée par le matériel injecté pour produire l'hydrocéphalie plutôt que secondaire à l'augmentation de pression (Katzman) (31).

Il est surprenant de constater que malgré toutes les critiques qui ont pu être portées à l'épreuve de MASSERMAN, ses résultats sont très peu différents des chiffres trouvés par les auteurs contemporains : 0,319 ml/mn pour MASSERMAN, 0,350 ml/mn pour CUTLER.

Un dernier point mérite d'être souligné : l'enfant a certainement une sécrétion inférieure à celle de l'adulte. Mais dans quelle proportion ? Il est difficile de répondre à cette question car le problème a été mieux étudié chez l'animal que chez l'homme. Les valeurs comparées chez différents animaux montrent que le débit absolu de sécrétion croît avec la taille de l'animal mais demeure relativement constant si on le rapporte à l'unité de poids de plexus choroïde.

Tableau d'après CUTLER (12)

espèce	secrétion ml/heure	secrétion ml/mn/mg de plexus
Chat	0,9	0,38
Chien	3,1	0,59
Chèvre	9,8	0,35
Veau	17,4	0,36
Homme	21,0	0,18

III- LE VOLUME DU L. C. R.

CUTLER (12) a étudié le volume de distribution de l'albumine marquée chez 8 enfants dont on pouvait supposer qu'ils avaient un volume ventriculaire normal. L'âge de ces enfants s'échelonnait entre 5 et 13 ans. Le volume du L. C. R. est bien sûr fonction de la taille, du poids et du périmètre crânien de ces enfants. Le volume varie entre 66 ml et 140 ml avec un volume moyen de 92 ml.

Chez l'adulte on estime avec LAZORTHES (33) que le volume du L. C. R. est constant et égal en moyenne à 140 ml dont 25 ml sont dans les ventricules et 115 ml dans les espaces sous arachnoïdiens et les citernes.

IV- LA CIRCULATION DU L. C. R.

1) Etage cérébral.

Cette circulation est bien connue depuis déjà plusieurs années grâce à l'utilisation de substances colorantes :

A partir de son origine ventriculaire, le liquide passe dans la grande citerne et de là dans les citernes basales contournant alors le tronc cérébral. Il gagne ensuite la citerne ambiante et de là l'ensemble de l'espace sous arachnoïdien (Philippon) (44).

Plus récemment, cette interprétation fut confirmée par l'étude de la répartition des isotopes radioactifs. La sérum albumine marquée introduite dans les ventricules gagne progressivement la convexité en 24 heures (Di Chiro en 1964) (18 et 19).

Plusieurs facteurs entrent en jeu dans le mécanisme de la circulation :

- il y a d'une part la différence de pression existant entre la production ventriculaire et la résorption périphérique.

- La circulation est favorisée par l'aspect cilié de l'épendyme ventriculaire.

- L'expansion systolique des plexus choroïde jouerait le rôle d'une véritable pompe (BERING, 1962), (6)

- Certains auteurs font jouer un rôle à l'expansion systolique cérébrale globale, entretenue par la pulsation des gros vaisseaux de la base.

- Par l'étude cinéradiologique du déplacement d'un produit de contraste chez l'homme (Du BOULAY, 1966) (21) on a vu qu'il existait des mouvements pulsatiles, en particulier au niveau du III^e ventricule, capables de déterminer un mouvement liquidien vers l'aqueduc de SYLVIUS.

- Il est d'ailleurs probable que le L. C. R. ne circule pas dans tout le système ventriculaire à la même vitesse et qu'il existe des zones stagnantes (partie antéro-inférieure du III^e ventricule, partie antéroinférieure du ventricule latéral) (Mac CARTY 1967) (35).

2) Etage médullaire.

Au niveau médullaire le problème de la circulation est moins bien résolu. En effet au repos il n'a été démontré aucun mouvement spontané en dehors de mouvements pulsatiles de faible amplitude. L'utilisation aussi bien de colorants que d'isotopes radioactifs n'a pas permis de résoudre ce problème. Si le liquide se déplace, il le fait vraisemblablement lors des changements de position, de la toux et des mouvements pulsatiles physiologiques. Cette interprétation explique mal la diffusion ascendante d'un produit injecté par voie lombaire, isotope par exemple. N'y a-t-il qu'une diffusion passive ? Ce point est encore mal éclairci.

V- LA RESORPTION DU L. C. R.

1) Historique.

La résorption du L. C. R. se fait essentiellement par voie veineuse et plus précisément dans les sinus veineux de la convexité. WEED (58 et 59) a fait l'expérience suivante chez l'animal : il a injecté dans les espaces sous-arachnoïdiens une solution de ferrocyanure de potassium et de citrate ammoniacal de fer puis par voie carotidienne une solution fixatrice de formol chlorhydrique. Un précipité bleu de Prusse s'est produit partout où les réactifs ont été en contact à savoir dans les parois des sinus veineux.

Ceci n'était que la confirmation de ce qui était suspecté depuis de très nombreuses années puisque PACCHIONI en 1721 (41) décrivait des excroissances à type de verrue faisant protrusions dans les larges sinus durs.

LUSCHKA citait les "granulations arachnoïdiennes" comme étant des excroissances de l'arachnoïde, c'est-à-dire des corps créés par l'invasion de l'arachnoïde dans la dure mère et l'endothélium limitant les sinus.

KEY et RETZIUS en 1875 (32) reconnaissent à ces granulations le rôle essentiel dans le drainage du L. C. R. dans le sang.

Juste avant le début de ce siècle, HARVEY CUSHING (11) alors qu'il travaillait à Berne, avait envisagé qu'il pouvait exister des ouvertures à valves entre les espaces sous arachnoïdiens et le système veineux dure-mérien.

Il estimait que ces ouvertures devaient avoir une taille considérable et possédaient une action valvulaire : " en effet un produit injecté dans les espaces sous arachnoïdiens, par exemple par voie lombaire, peut facilement pénétrer dans le sinus longitudinal supérieur et de là dans le coeur droit par la voie jugulaire. Par contre une injection dans la direction opposée ne va jamais ou bien exceptionnellement dans l'espace cérébro-spinal". (CUSHING 1902)

Plus tard on s'est aperçu que les corps de PACCHIONI n'existaient pas chez l'enfant et chez les animaux. WEED en 1914 montrait que les corps de PACCHIONI n'étaient que des formes exagérées de structures qui sont vues dans le sinus dural de tous les animaux et des enfants : les villosités arachnoïdiennes. Ces éléments microscopiques correspondaient à une invasion de la dure-mère par l'arachnoïde. WEED par contre niait formellement l'existence d'une communication directe par un système valvulaire et estimait que le L. C. R. les traversait par un processus de filtration.

Toujours en 1914 CUSHING admit les conclusions de WEED et on ne parla plus des valves qu'épisodiquement (WISLOCKI, 1932, WEED, 1938) (61) jusqu'en 1960 où WELCH et FRIEDMAN (62) remirent la question à la mode en affirmant leur existence et en donnèrent une description détaillée. Cependant il faut reconnaître que tous les histologistes ne sont pas encore de cet avis. Ainsi TURNER (1961) estime que les solutions de continuité des limites cellulaires ne sont que des artéfacts et plus récemment ALKSNE et WHITE (1965) (2) étudiant les villosités arachnoïdiennes du chien au microscope électronique n'ont pas trouvé de signes de discontinuité dans la membrane basale de l'endothélium des villosités. SHABO et MAXWELL (1968) (51 et 52) arrivent aux mêmes conclusions.

2) Voies de résorption principales :

a) Les villosités arachnoïdiennes.

- Constitution :

WEED et CLARK (1920) avaient conçu les villosités arachnoïdiennes comme étant des diverticules aveugles d'arachnoïde dans un canal veineux.

WELCH et FRIEDMAN (1960) (62) travaillant sur le singe s'opposent aux conclusions précédentes : ils décrivent les villosités arachnoïdiennes comme un labyrinthe de tubes coaptés de 4 à 12 p. de diamètre. Ces tubes se connectent de place en place les uns aux autres et s'ouvrent à la fois dans les espaces sous arachnoïdiens et veineux. Leur structure est si délicate que si la pression environnante, c'est-à-dire la pression veineuse est supérieure à la pression du L. C. R. les tubes sont collabés. Ainsi s'explique le système valvulaire qui

interdit le reflux de sang dans le L. C. R.

- Localisation des villosités :

MILLEN et WOOLLAM (1962) (37) donnent l'ordre de fréquence de ces villosités : sinus longitudinal supérieur, sinus transverse, sinus caverneux, sinus pétreux supérieur et veine méningée moyenne, sinus sphéno-pariétal et sinus droit.

b) Les corps de PACCHIONI.

WEED estimait qu'il ne s'agissait que d'un grossissement pathologique des villosités arachnoïdiennes.

CLARK (1920) estimait cependant qu'ils devaient être considérés comme le terme du développement normal des villosités. Ils sont en effet invisibles à la naissance mais apparaissent dès l'âge de 18 mois et sont déjà nombreux à 3 ans. Il n'y a donc actuellement aucune raison pour nier leur rôle dans la résorption du L. C. R.

c) Les lacunes latérales.

Considérées habituellement comme des anastomoses des veines méningées et diploïques avec les sinus durs, elles sont le siège essentiel des villosités arachnoïdiennes.

d) Les villosités arachnoïdiennes spinales.

La voie spinale de résorption du L. C. R. bien que secondaire, est indéniable. Déjà suspectée par ELMAN en 1923 (22) puis par WISLOCKI en 1932, elle a été démontrée formellement par WOOLLAM et MILLEN en 1958 puis par WELCH et POLLAY en 1963 (63) qui ont décrit des plexus veineux spinaux associés à des structures arachnoïdiennes. Les plexus veineux spinaux ont des relations étroites avec les racines nerveuses émergentes. Ces granulations spinales sont soit de simples proliférations de cellules arachnoïdiennes dans l'espace sous-arachnoïdien, soit des proliférations dans la dure-mère, soit enfin de véritables villosités arachnoïdiennes.

Cependant l'importance relative de cette voie de résorption est minime puisque WELCH n'a trouvé de telles structures que dans 5 des 32 racines explorées.

3- Voies de résorption accessoires :

a) Dans la gaine des nerfs crâniens :

Pour certains nerfs crâniens (I, II, VI, VII), les mailles de l'espace sous arachnoïdien sont en continuité avec les gaines périneurales. A partir de là on peut supposer qu'il existe une relation avec les ganglions lymphatiques, mais il s'agit d'une filtration et non d'une communication directe.

b) Voies lymphatiques possibles.

En faveur de cette voie il faut citer l'expérience de DELONCLE qui après avoir injecté des colorants dans l'espace sous arachnoïdien en a retrouvé des traces dans les ganglions de l'espace épidual.

c) Résorption capillaire diffuse, résorption transépidermaire.

Elle a été démontrée par l'expérience de BERING et SATO (7). On retrouve dans le sang l'eau lourde injectée dans les ventricules d'un animal ayant une hydrocéphalie bloquée. La même expérience peut être faite avec un isotope radioactif (Na).

Cette voie n'est cependant qu'accessoire ne jouant un rôle qu'en pathologie. Elle permet d'expliquer que certaines hydrocéphalies par blocage cisternal peuvent s'équilibrer spontanément.

4- Physiologie de la résorption.

-Facteurs influençant cette résorption : rôle de la pression oncotique- Rôle de la pression hydrostatique.

Pendant très longtemps, et ceci grâce aux travaux de MORTENSEN et WEED (1934) (39), WEED (1935) (40) on pensait que deux facteurs physiques favorisaient le passage du L.C.R. des espaces sous arachnoïdiens vers les espaces vasculaires : la différence de pression hydrostatique siégeant

entre le L. C. R. et le sang, et la différence de pression oncotique des deux territoires liquidiens.

a) Rôle de la pression oncotique :

Son influence longtemps soutenue, est actuellement unanimement rejetée :

- DAVSON (1956) (14) remarquait que pour faire jouer un rôle à la pression oncotique il fallait admettre une gêne au passage des protéines entre le L. C. R. et le sang. Ceci aboutirait à une accumulation de protéines dans le L. C. R. et réduirait finalement la différence de pression oncotique à une valeur négligeable. On sait en effet qu'il y a un passage normal des protéines plasmatiques dans le L. C. R. à la fois grâce à une sécrétion originale et à la fois par diffusion à partir du tissu nerveux sous-jacent (FRICK et SCHEID - SEYDEL (1960) (25) ; HILL et COLL. (28 et 29) (1958, 1959) ; TVETEN (1965) (56). Comme il n'y a pas de système lymphatique de drainage, la seule voie d'élimination des protéines est donc la voie normale de résorption du L. C. R.

Il semble donc improbable que cette voie de résorption offre une contrainte quelconque au passage des molécules protéiques.

- L'expérience désormais classique de WELCH et FRIEDMAN (1960) (62) renforce cette hypothèse : ces auteurs ont séparé deux compartiments liquidiens par une portion de duremère contenant des villosités arachnoïdiennes. Ils ont trouvé que des particules de 7μ de diamètre (érythrocytes) passaient facilement d'un compartiment dans l'autre une fois le système valvulaire ouvert.

- DAVSON à nouveau (1970) (16) réétudia ce problème en s'aidant des techniques de perfusion introduites par PAPPENHEIMER. Il changea le liquide perfuseur par du plasma (dont la pression oncotique est de l'ordre de 40 cm d'eau). Il eut la surprise de noter une diminution progressive de la résorption ce qui tendait à remettre à l'honneur le rôle de la pression oncotique. Mais DAVSON constata que curieusement le phénomène n'était pas réversible quand on revenait à la solution initiale. Il pensait donc que cette diminution de la résorption était due au blocage des villosités arachnoïdiennes par des microcaillots contenues dans le plasma.

Il reprit ensuite la même expérience mais en remplaçant cette fois le plasma par des solutions de Dextran de poids moléculaire différent donc ayant une pression oncotique différente mais avec une viscosité similaire :

- ainsi une solution contenant 10g/100 ml de Dextran de poids moléculaire 500 000 entraîne une chute de résorption de 78 % alors que la pression oncotique n'est que de 3,7 cm d'eau.

- Une autre solution contenant 13,6 g/100 Ml de Dextran de poids moléculaire 60 000 à 90 000 avec une pression oncotique de 33 cm d'eau provoque une chute de résorption de 72 %.

- La viscosité de ces solutions était environ 10 à 15 fois supérieure à celle du L.C.R. artificiel perfusé auparavant.

- Il est remarquable de constater que cette fois-ci le phénomène est réversible quand on revient à la solution initiale. L'irréversibilité de la première expérience était donc bien due à la présence de microparticules.

Avant de clore le chapitre relatif au rôle joué par les protéines; il faut signaler les travaux récents de SHABO et MAXWELL (1968) (51 et 52) qui nient l'existence d'un passage direct des protéines à travers les villosités arachnoïdiennes. Avec l'apport de la microscopie électronique, ils estiment que les protéines traversent la membrane par un phénomène de pinocytose. Ce point mérite donc de plus amples investigations, mais quoiqu'il en soit, il est actuellement admis que la différence de pression oncotique ne joue pas dans la résorption et que seule intervient la différence de pression hydrostatique.

b) Rôle de la pression hydrostatique

Cette différence de pression hydrostatique est de 20 à 90 mm d'eau chez certains animaux à l'état physiologique (BEDFORD 1935, (3) BERING et SALIBI (5) 1959).

La résorption est une relation directe de cette différence de pression hydrostatique.

- Le seuil d'ouverture

Dans le modèle de WELCH et FRIEDMAN (62) il y avait une pression critique d'ouverture du système valvulaire qui variait de 20 à 50 mm de liquide d'expérience.

CUTLER (1968) (12) a établi que chez l'homme le seuil d'ouverture est de 68 mm de liquide céphalo-rachidien.

- Variation de la résorption en fonction de la pression notion de capacité de résorption et de résistance à la résorption.

WELCH et FRIEDMAN avaient établi que le débit d'écoulement à travers les villosités arachnoïdiennes augmentait avec l'élévation de la pression du secteur sous arachnoïdien au delà du seuil d'ouverture.

CUTLER et ses collaborateurs (1968) effectuèrent des perfusions de L. C. R. enrichi en sérum albumine marquée isotopiquement. A partir de 40 mesures faites essentiellement chez des enfants ils ont pu affirmer que quand la pression de L. C. R. croît de 0 à 68 mm de L. C. R. il n'y a pas d'absorption, que cette absorption commence à 68 mm et croît linéairement jusqu'à 250 mm de L. C. R. L'expérience n'a pas été faite au delà de ce chiffre. Le débit moyen de résorption ainsi calculé était de 0,0076 ml/mn/mm.

Ainsi était définie la capacité de résorption. Toujours pour ces auteurs, une fois le seuil atteint la résistance à la résorption demeure constante même pour des pressions élevées.

La pression à laquelle la résorption est égale à la sécrétion est de 112 mm de L. C. R. Ce chiffre représente sans doute la pression moyenne physiologique du L. C. R. chez un sujet en position couchée.

Ce résultat était en opposition avec les conclusions antérieures de RUBIN (1966) (47) selon lesquelles la résorption ne croissait plus au delà de 100 mm de L. C. R. Il semble cependant que les conclusions de RUBIN étaient faussées par une technique imprécise.

D'ailleurs DAVSON, HOLLINGSWORTH et SEGAL (1970) (16) confirmèrent la majorité des conclusions de CUTLER :

L'expérience de ces auteurs comporte deux volets : le liquide perfuseur est injecté soit à débit constant et on étudie alors le retentissement de la perfusion sur la pression du L. C. R. soit à débit variable mais avec un artifice technique permettant de maintenir une pression de L. C. R. constante.

-Technique à débit constant :

Au cours de la perfusion la pression croît régulièrement pour atteindre un plateau d'équilibre. Le plateau est d'autant plus élevé que le débit est plus important (les débits de perfusion s'échelonnent entre 44 et 352 $\mu\text{l}/\text{mn}$). Mais la relation n'est pas strictement linéaire et il semble que, à mesure que le débit croît, la résistance $\Delta P/\Delta Q$ diminue (où ΔP est la différence de pression, ΔQ la différence de débit). Ainsi quand le débit de perfusion est entre 20 et 120 $\mu\text{l}/\text{mn}$ la résistance à l'écoulement du L. C. R. est de 0,27 cm eau/ $\mu\text{l}/\text{mn}$ alors qu'elle n'est que de 0,14 cm/ $\text{H}_2\text{O}/\mu\text{L}/\text{mn}$ quand le débit est entre 120 et 280 $\mu\text{l}/\text{mn}$.

On pourrait penser que la résistance à l'écoulement du L. C. R. des ventricules vers le sang siège aussi bien dans l'aqueduc de SYLVIVUS que dans les villosités arachnoïdiennes or, la même expérience faite en changeant la voie de perfusion (le cathéter est inséré directement dans les espaces sous arachnoïdiens au lieu de la corne antérieure du ventricule latéral) donne à peu près les mêmes résultats.

-Technique à pression constante :

Plus la pression que l'on veut obtenir est élevée, plus le débit de perfusion est grand. De la même manière que précédemment, le débit croît pour se stabiliser à un plateau quant on augmente la pression du L. C. R. Mais la relation débit-pression est cette fois ci beaucoup plus linéaire. Si on fait les mêmes calculs de la résistance à l'écoulement pour des débits allant de 20 à 120 et 120 à 280 $\mu\text{l}/\text{mn}$ on trouve cette fois-ci respectivement 0,19 et 0,147 cm eau/ 1/ mn .

DAVSON et ses collaborateurs sont tentés de rejoindre les conclusions de CUTLER sur la constance de la résistance à l'écoulement, se demandant si la plus haute résistance aux basses pressions n'est pas simplement un artefact.

V- ROLE DE L'EXTENSIBILITE DE L'ESPACE SOUS-ARACHNOÏDIEN.

Dans la relation perfusion-pression interfère un important facteur appelé différemment selon les auteurs : élasticité, extensibilité, capacitance de l'espace sous-arachnoïdien.

Le volume du L. C. R. à l'intérieur des ventricules et de l'espace sous arachnoïdien dépend de la pression du liquide. Un changement de volume entraîne un changement de pression et vice-versa. On admet que le système est élastique ou extensible. FLEXNER (23) attribuait ce phénomène à l'élasticité de la dure-mère tandis que PAPPENHEIMER (42) pensait pouvoir attribuer le principal rôle au système veineux, en effet le cerveau est inextensible et la dure mère très peu élastique. Par exemple PAPPENHEIMER a montré que le volume du L. C. R. de la chèvre diminue de 24 ml lorsque la pression du liquide passe de + 15 cm H₂O à - 23 cm H₂O, c'est-à-dire en abaissant de 20 cm le tube de sortie au cours d'une perfusion. Le volume total du L. C. R. de la chèvre est de 24,7 ml. Ainsi le système peut être presque entièrement drainé lorsque l'on crée une dépression. Il est probable qu'à ce moment là les vaisseaux sanguins et en particulier les veines qui sont particulièrement extensibles augmentent de volume occupant cet espace. Il en découle comme corollaire que lorsque la pression augmente au delà des limites normales les veines sont comprimées par l'augmentation de volume de l'espace sous-arachnoïdien.

Il faut noter que l'importance du phénomène s'amoit pour les pressions supérieures à la normale. Ainsi quand la pression passe de + 15 cm H₂O à + 40 cm H₂O le volume diminue de moins de 3 ml.

Il est cependant impossible de négliger ce facteur dans l'étude de la dynamique du L. C. R.

PRINCIPE

Le diagnostic d'une hydrocéphalie communicante est en général aisé chez l'enfant. Le problème est certainement plus ardu chez l'adulte où l'on perd la notion de l'élévation anormale du périmètre cranien. Enfin, chez l'enfant il est souvent difficile d'affirmer l'évolutivité d'une hydrocéphalie, donc de poser l'indication d'une dérivation ventriculo-atriale.

C'est pourquoi l'étude de la résorption du L.C.R. a toujours intéressé au premier chef les neurochirurgiens.

LA CISTERNOGRAPHIE ISOTOPIQUE :

Un énorme progrès dans cette voie a été fait avec l'apparition de la cisternographie isotopique dont nous ne pouvons nier la grande valeur mais dont nous connaissons également les limites et surtout les difficultés d'interprétation.

Cette épreuve a été mise au point par DI CHIRO à partir de 1963 (18 et 19). Elle consiste à étudier la répartition et l'élimination d'un produit radioactif injecté dans l'espace sous arachnoïdien, par voie lombaire ou sous occipitale.

On utilise de préférence un composé radioactif diffusant relativement lentement entre le L.C.R. et le sang.

Les premières épreuves ont été faites avec la sérum albumine marquée à l'Iode 131 puis au Technetium 99. Puis l'épreuve s'est perfectionnée et le marqueur utilisé actuellement est en général l'Ytterbium 169 chélaté à l'acide diéthyl-èneetriaminopenta acétique (169 Yb - DTPA) (17).

Après injection du produit, l'exploration se fait avec un gammagraphe classique. Plusieurs enregistrements sont effectués 2 h, 6 h, 24 h et 48 h après l'injection.

Chez le sujet normal, l'ensemble de l'espace liquidien rachidien est imprégné de radioactivité en 2 heures.

En raison du courant centrifuge normal du L. C. R., allant des plexus choroïdes aux aires de résorption périphérique, les molécules marquées ne pénètrent pas dans les ventricules. On note l'imprégnation des citernes basales et du réseau ambiant, puis des vallées sylviennes et enfin des citernes interhémisphériques et de la convexité cérébrale (1).

On évalue ensuite la diminution de la radioactivité à la 24ème heure. L'élimination est en générale complète à la 48ème heure.

Dans les hydrocéphalies on note deux éléments :

- Un d'intérêt diagnostique : il existe un passage à contre courant du produit radioactif vers les ventricules, c'est le " reflux " cisterno-ventriculaire. Ce reflux peut être total ou partiel, permanent ou transitoire.
- le deuxième d'intérêt évolutif : on peut chiffrer le retard à l'élimination du produit radioactif.

Jusqu'à ce jour nous avons effectué un certain nombre de cisternographies isotopiques. Les conclusions en ont été dans l'ensemble satisfaisantes mais parfois imprécises et nous nous sommes demandés si on ne pouvait associer à cette épreuve le test de perfusion mis au point par KATZMAN, HUSSEY et SCHANZER (30 et 31) et repris récemment par NELSON et GOODMAN (39 bis).

EPREUVE DE PERFUSION.

L'hypothèse de base de ce travail est que dans l'hydrocéphalie communicante, la capacité de résorption du L. C. R. qui est normalement 3 à 4 fois le taux de sécrétion physiologique, est altérée. C'est-à-dire qu'il peut ne pas y avoir d'augmentation de la résorption quand la pression augmente ou que cette augmentation, si elle existe, est inférieure à celle d'un sujet normal.

Nous avons vu en effet que le taux de résorption du L. C. R. croissait régulièrement quand la pression augmentait. Nous avons aussi vu que si on perfuse un liquide dans l'espace sous arachnoïdien, la pression du L. C. R. croît régulièrement jusqu'à un plateau dont le niveau varie avec le débit de perfusion.

On peut estimer que tout le liquide perfusé va à la fois distendre les espaces sous-arachnoïdiens et être absorbé dans le courant sanguin.

Donc le niveau du plateau obtenu pour un débit donné est certainement fonction de la qualité de la résorption.

Le problème est de savoir si on peut obtenir une relation chiffrée entre la courbe de pression (plutôt que le niveau du plateau) et la capacité de résorption du L. C. R. au cours d'une perfusion.

Déjà en 1948 FOLDES et ARROWOOD (24) avaient étudié cette méthode. Ces auteurs perfusèrent un liquide salé isotonique dans l'espace sous-arachnoïdien à des débits variant de 0,2 à 3 ml/mn. Les sujets étaient anesthésiés. Dans la série de ces auteurs les pressions de départ étaient relativement élevées (en moyenne 240 mm H₂O). Les perfusions étaient effectuées pendant 1 heure environ. La pression s'élevait et atteignait un plateau en 40 à 60 minutes. La hauteur maximum des plateaux a été de 390 mm H₂O, c'est-à-dire 150 mm au dessus de la pression de départ pour les patients perfusés à un débit de 0,8 ml/mn. Pour des débits plus élevés (3 ml/mn), l'augmentation de la pression avait été beaucoup plus rapide atteignant en moins de 20 mn un pic à 600 mm H₂O. Les auteurs avaient donc conclu à l'incapacité pour les patients de résorber un liquide perfusé à un si grand débit.

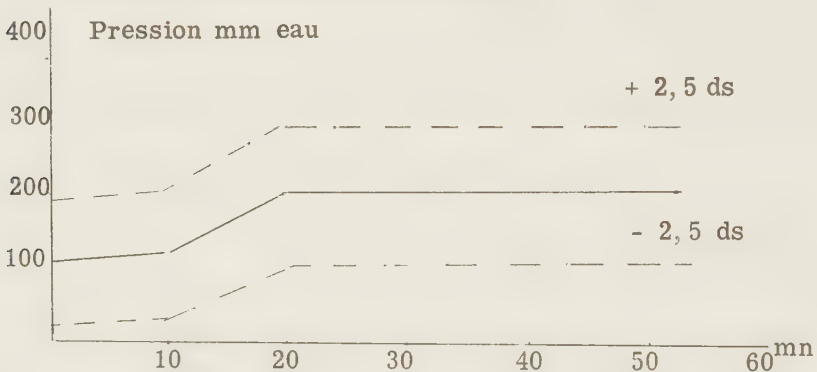
En 1970 KATZMAN et ses collaborateurs (30 et 31) reprirent cette technique essayant de l'appliquer à la pathologie et plus particulièrement à l'hydrocéphalie communicante. Dans ce type d'affection, comme la capacité de résorption est inférieure à celle d'un sujet normal, la réponse à une élévation de pression doit être de moins bonne qualité. Ainsi CALHOUN (9) a trouvé que le taux de résorption ne s'élevait pas quand on augmentait la pression du L. C. R. d'un veau hydrocéphale. BERING et SATO (7) démontrèrent que chez le chien hydrocéphale

les possibilités d'adaptation de la résorption à une augmentation de pression étaient diminuées de moitié par rapport à celles d'un chien normal.

Donc pour un sujet pathologique, la perfusion d'un liquide dans l'espace sous arachnoïdien à un débit constant entraînera une plus grande élévation de pression du L. C. R. que chez un sujet normal perfusé au même débit.

Analyse des travaux de KATZMAN et COLL (31).

Résultats considérés comme normaux.



Moyenne établie à partir de 21 patients. Débit de perfusion 0,76 ml/mn.

KATZMAN et ses collaborateurs ont effectué ce test à 41 malades (9 enfants et 31 adultes). Parmi ceux-ci 21 adultes ont pu être considérés comme normaux sur le plan de la dynamique du L.C.R. et ont servi à établir la courbe moyenne normale.

1- Perfusion à 0,76 ml/mn

Après le début de la perfusion la pression s'élève de 20 à 150 mm H₂O, moyenne 52 mm. Le plateau est obtenu en 10 à 20 minutes et reste stable (l'épreuve a été poursuivie 2 heures chez certains sujets sans qu'on puisse noter de variations du plateau).

2- Perfusion à débits différents

- à 1,9 ml/mn : deux types de réponses sont constatées : dans la moitié des cas la pression s'élève rapidement, dépassant vite 500 mm H₂O et l'on doit parfois interrompre l'épreuve.
Dans l'autre moitié des cas la croissance reste modérée (moyenne 108 mm H₂O). Malheureusement cette épreuve n'a été pratiquée que dans un petit nombre de cas (7).
- débits plus élevés : Les résultats sont inégaux mais la plupart du temps les malades supportent mal les débits supérieurs à 2,5 ml/mn. Les pressions dépassent vite 600 mm H₂O et l'on doit interrompre l'épreuve. Les auteurs avaient pu conclure que tous les individus normaux pouvaient résorber 3 à 4 fois le taux physiologique de sécrétion et que seule la moitié pouvait résorber 6 à 8 fois ce taux.

Quelles critiques peut-on apporter à ce travail ?

1- Une fois le plateau obtenu, les auteurs n'ont noté les pressions que toutes les 10 minutes. Cela donne aux courbes un aspect faussement régulier. Les variations physiologiques de la pression n'y figurent pas. D'autre part les auteurs ne signalent pas (ou n'ont pas retrouvé) les variations parfois importantes que nous avons nous-mêmes notées et que l'on peut sans doute attribuer à des phénomènes vasomoteurs.

Nous n'avons personnellement qu'imparfaitement pu remédier à ce défaut : nos prises de pression ont été faites toutes les minutes ce qui donne une meilleure approximation mais nous avons regretté de n'avoir pas eu à notre disposition un enregistreur continu.

2- Les auteurs n'ont jamais étudié la phase de décroissance de la courbe après l'arrêt de la perfusion. Ils s'en expliquent dans leur article (30, p 539). Selon eux, dans cette phase purement dynamique intervient pour une grande part l'élasticité de tout le système nerveux qui vient rendre les résultats difficilement interprétables : deux équipes de chercheurs en 1933 et en 1947 (26 et 49) avaient cherché à définir la capacité de résorption du L.C.R. en étudiant le temps au bout duquel la

pression revenait à son point de départ après l'arrêt d'une perfusion dans l'espace sous arachnoïdien. En 1948 FOLDES et ARROWOOD (24) avaient eux aussi étudié cette deuxième partie de la courbe et ils avaient trouvé la succession de deux phases : une rapide de 5 à 6 mn et une beaucoup plus lente lui succédant. SERIO (50) était arrivé aux mêmes conclusions. KATZMAN et ses collaborateurs ne nient pas ces faits mais pensent qu'on ne peut les interpréter car dans cette phase de décroissance, les trois facteurs influençant la pression du L. C. R. (sécrétion continue, élasticité de l'espace sous arachnoïdien et capacité de résorption) interviennent en même temps. Comme les deux derniers facteurs varient continuellement il serait impossible d'interpréter la courbe.

KATZMAN estime enfin que la même objection ne peut être faite à son interprétation de la première phase de la courbe puisqu'il n'a comparé que des niveaux de plateaux, c'est-à-dire une fois la pression stabilisée : en effet la perfusion de liquide entraîne une petite augmentation de pression du L. C. R. Cette augmentation de pression entraîne à son tour une distension de l'espace sous arachnoïdien qui a pour conséquence une chasse de sang veineux à partir de la boîte crânienne et du canal rachidien. En même temps cette augmentation de pression accroît la capacité de résorption du L. C. R. Ce processus selon lequel le liquide perfusé à la fois distend l'espace sous arachnoïdien et augmente la capacité de résorption se poursuit jusqu'au moment où le taux de résorption est égal au débit de perfusion plus le débit de sécrétion physiologique c'est-à-dire par exemple : $0,76 \text{ ml} + 0,35 \text{ ml} = 1,11 \text{ ml/mn}$. Ce point d'équilibre marque le début du plateau.

3- On peut enfin objecter à ce travail l'absence d'une étude mathématique rigoureuse. En effet nous verrons que si la comparaison des plateaux d'équilibre a effectivement un grand intérêt, nous verrons aussi le parti que l'on peut tirer de l'analyse des phases croissantes et décroissantes de chaque courbe.

On peut aussi, calculer la résistance à l'écoulement ce qui est finalement le but essentiel du test.

PRINCIPE DE L'ANALYSE MATHÉMATIQUE DU TEST :

Le deuxième volet de notre travail a donc été l'analyse mathématique des résultats. Pour ce faire nous nous sommes inspirés de la remarquable thèse de BENABIB A. L. (4)

" Contribution à l'étude de l'hypertension intracrânienne, modèle mathématique - Etude théorique, vérification expérimentale -"

Le travail de BENABIB peut à priori paraître différent du nôtre. Il a en effet étudié, à la fois sur un modèle hydraulique, sur le chien mort et sur le chien vivant, la réponse de la pression intracrânienne en présence de tumeurs expérimentales.

Il a ainsi créé deux types de tumeurs qu'il appelle " linéaires" et "échelon".

La tumeur linéaire est obtenue en gonflant un ballonnet ou par perfusion liquidienne à débit constant soit dans son modèle hydraulique, soit par voie sous arachnoïdienne.

Pour créer une tumeur " échelon", un volume V (1 à 6 ml) est brusquement introduit dans le système soit par pression brusque sur le piston de la seringue soit à l'aide d'une pompe de Harvard utilisée à sa vitesse maximum. (19, 4 ml/mn)

On voit donc que la création d'une tumeur linéaire, correspond à notre technique de perfusion. On peut rapprocher la courbe obtenue dans une tumeur " échelon " de celle que nous avons après l'arrêt de la perfusion.

MATERIEL ET METHODE

I- METHODE :

Les patients sont d'abord prémédiqués : pour les enfants nous utilisons l'association Pethidine, Chlorpromazine, Prometazine (1 mg/kg), 1 heure avant l'épreuve, et Sulfate d'Atropine 1/4 mg peu de temps avant l'épreuve (1/4 d'heure). La formule est différente pour les adultes : nous administrons au moyen d'une perfusion intra-veineuse, une ampoule de Diétazine (250 mg), de Pethidine et de Diazepam (10 mg), 2 heures avant le test ; nous donnons également 1/4 d'heure avant l'épreuve 1/2 mg de Sulfate d'Atropine.

Les patients sont ensuite anesthésiés : les nourrissons sont endormis au fluothane et intubés. L'anesthésie des grands enfants et adultes est d'abord induite au gamma Hydroxybutyrate de Na ou au Thiopental Sodique ; après intubation sous curarisation (iodure de suxamethonium) l'anesthésie est poursuivie au fluothane.

Une fois le sujet endormi, il est couché latéralement et la ponction lombaire est pratiquée avec les précautions d'asepsie habituelles.

L'aiguille (n° 50/9 pour les enfants et 80/10 pour les adultes) est ensuite reliée à un robinet à trois voies (Vygon, 95 Ecoen, France - code 875-00). Les trois voies peuvent communiquer entre elles en même temps, une fois le circuit ouvert.

- Un orifice est relié par un manotub 150 cm (fabrication Plastined, 95 Saint Leu-La-Forêt ; Distribution Liechti S.A. Berne groupe Philips) à un électromanomètre Philips.

- Le deuxième orifice est relié par un catheter en plastique à une seringue de 50 ml, contenant du sérum physiologique, montée sur une pompe délivrant un débit de perfusion constant (pompe Braun - Melsungen).

- Le troisième orifice est connecté avec l'aiguille de ponction.

Avant de commencer la série des tests nous avons jaugé le matériel utilisé.

La résistance créée par le montage avec l'aiguille n° 50/9 utilisée chez les enfants est de 2 mm HG pour la perfusion à 0,75 ml/mn et de 4 mm HG pour la perfusion à 2 ml/mn.

Les chiffres correspondants pour l'aiguille n° 80/10 (adultes) sont respectivement de 2 mm Hg et de 3 mm Hg.

On vérifie d'abord que l'aiguille est bien en place : un enregistreur à vitesse de déroulement rapide (25 mm/sec) permet d'inscrire les phénomènes de brève durée comme par exemple les oscillations du pouls.

- les pressions moyennes sont notées toutes les minutes,
- Nous attendons que les pressions moyennes soient stabilisées. En effet des variations de pression assez importantes peuvent survenir dans les premières minutes, consécutives à une perte liquidienne qui est inéluctable, au moment du branchement, malgré les précautions prises. Nous avons toujours attendu d'avoir dix minutes de pression stable avant de commencer la perfusion.
- Différents débits de perfusion ont été utilisés : 0,5ml/mn, 0,75 ml/mn ; 1 ml/mn ; 1,5 ml/mn ; 2 à 3 ml/mn. Mais la plupart du temps nous nous sommes contentés de 2 débits pour un même sujet : 0,75 et 2 ml/mn... 0,75 ml/mn est certainement le débit de perfusion qui donne les résultats les plus satisfaisants et nous avons vu après KATZMAN et ses collaborateurs que tous les sujets normaux étaient capables de résorber un tel débit. Nous avons peut-être eu tort de choisir 2 ml/mn comme deuxième débit. En effet KATZMAN avait signalé que dans sa série de 7 cas normaux, seule la moitié obtenait un plateau pour ce débit de perfusion. Seulement nous avons remarqué que ce débit permettait une croissance des valeurs, rapide et importante et de même après l'arrêt de la perfusion une décroissance nette qu'il était plus facile d'interpréter sur le plan théorique et sur ce point nous avons été satisfaits de ce débit, du moins pour les adultes et les grands enfants. Le problème est sans doute différent chez les nourrissons pour lesquels ce débit a souvent été trop important, nous obligeant à interrompre prématurément la perfusion. Il aurait peut-être été préférable chez ces tous les jeunes enfants d'utiliser 1,5 ml/mn voire 1 ml/mn comme deuxième débit.

- La durée de l'enregistrement a varié avec chaque sujet et chaque débit : les perfusions à 0,75 ml/mn ont duré de 8 à 52 mn avec une moyenne de 30 mn, les perfusions à 2 ml/mn ont duré de 2 à 29 mn avec une moyenne de 12 mn.

De même à la fin de l'enregistrement nous avons étudié la phase de décroissance de la pression jusqu'à ce qu'elle revienne à son niveau de départ ou au moins 15 mn après l'arrêt de la perfusion avant de conclure éventuellement à l'impossibilité de revenir à la pression de départ dans les délais habituels.

INCIDENTS

Nous n'avons eu qu'un minimum d'incidents à déplorer : une fois, le déplacement de l'aiguille nous a obligé d'interrompre l'enregistrement ; une fois, une phase d'agitation par anesthésie insuffisante nous a empêchés de poursuivre l'épreuve.

Nous n'avons jamais constaté de fuite liquidienne extériorisée le long de l'aiguille. Cependant nous nous sommes parfois demandés si une chute brutale de pression alors que la perfusion se poursuivait ne pouvait être expliquée par une fuite liquidienne dans les espaces épiduraux. Nous aurons l'occasion de revenir sur ce problème.

Nous n'avons pas eu d'ennuis majeurs d'anesthésie : un seul enfant est resté plus de 24 heures hypothermique avec quelques troubles de conscience. Il s'agissait d'un petit nourrisson porteur d'une hydrocéphalie très évolutive et ayant un important retentissement psycho-moteur et dans ce cas l'indication du test était peut-être discutable.

Aucune complication infectieuse n'a été décelée.

Il faut signaler cependant qu'au réveil les patients se sont souvent plaints de céphalées, de dorsalgies et de douleurs dans les membres inférieurs avec contractions qui ont toujours bien réagi aux antalgiques usuels.

NELSON et GOODMAN (39 bis) pensent que l'on peut diminuer ces phénomènes en remplaçant le sérum physiologique par un L. C. R. artificiel.

II- MATERIEL

Nous avons effectué le test de résorption sur vingt-huit malades (vingt-deux enfants et six adultes), tous hospitalisés pour des affections neurologiques diverses à la clinique Neurochirurgicale (Hôpital FONTMAURE) et à la clinique Médicale Infantile (Pavillon TIXIER) du C. H. U. De CLERMONT-FERRAND.

En raison de tâtonnements initiaux dans l'établissement d'un protocole expérimental satisfaisant, les trois premiers enregistrements sont difficilement interprétables, ce qui ramène à vingt-cinq le nombre de cas exploitables.

Certains malades ont été testés plusieurs fois pour juger de l'efficacité des divers gestes thérapeutiques imposés par leur état ce qui nous donne 32 cas cliniques exploités.

L'âge des enfants s'échelonne entre deux mois et dix-sept ans ; celui des adultes entre cinquante et soixante-dix-sept ans.

TABLEAU DES CAS CLINIQUES

Enfant	N°	Âge	Sexe	Diagnostic clinique	ophtalmo.	ventricules	HIC	Transit isotopique	classe clinique
T. Florence	19	8 m.	F	méningocèle occipital géant opéré-pas d'augmentation a- normale du P. C.	atrophie optique	normaux	0		1
J. Annick	14	7 ans	F	troubles caractériels	normal	normaux	0		1
D. Sophie	23	2 ans	F	hypsarythmie-évolution favo- rable sous cortrophine. Etat normal au moment du test	normal	normaux	0		1
C. Thierry	10	3 ans 1/2	M	encéphalopathie d'étiologie indéterminée	cécité	dilatation modérée	0		2
J. Joël	11	9 m.	M	encéphalopathie d'étiologie indéterminée	normal	dilatation modérée	0		2
V. Nathalie	8	18 m.	F	trigonocephalie	normal		0		3
P. Yves	13	10 ans	M	craniosténose	oedème papillaire		+		4
B. Florence	28	4 ans 1/2	F	astrocytome kystique vermil hémisphérique	oedème papillaire		+		5
T. Noël	12	4 ans 1/2	M	discrète hydrocéphalie	hémorra- gies réti- niennes	dilatation modérée	0		6
L. Laurent	5	3 ans 1/2	M	encéphalopathie hydrocéphale	normal	dilatation nette	0		6

Enfant	N°	âge	Sexe	Diagnostic clinique	ophtalmo.	ventricules	HIC	transit isotopique	classe clinique
M. Alain	30	17 ans	M	hydrocéphalie communicante mal tolérée	normal	dilatation importante	+	retard à l'élimination du traceur	7
A. Thierry	15	8 m.	M	hydrocéphalie communicante importante augmentation du P.C.	atrophie optique	dilatation importante	+		7
N. Laurent	9	2 ans	M	hydrocéphalie communicante	oedème papillaire	dilatation nette	+		7
R. Franck	22	11 m.	M	volumineuse hydrocéphalie communicante	atrophie optique	dilatation très importante	+		7
G. Philippe	21	2 m.	M	volumineuse hydrocéphalie communicante	normal	dilatation importante	-		7
G. Laurent	29	22 m.	M	hydrocéphalie communicante post-méningitique		dilatation nette	0		7
L. Patrick	4	4 ans	M	thrombophlébite du sinus latéral droit	oedème papillaire	dilatation modérée	+		8
L. Mohamed	20	8 ans	M	thrombophlébite du sinus latéral droit	oedème papillaire	dilatation modérée	+		8
I. Ghislaine	16 17 18	11 ans	F	spina bifida opéré hydrocéphalie peu communicante : sténose partielle de l'aqueduc ± Arnold-Chiari.		dilatation nette	+	retard net à l'élimination du traceur	9 10 11

Tableau des enfants

Malades	N	Âge	Sexe	Diagnostic clinique	Ophthalm.	ventricles HIC	transit isotopique	classe clinique
M. Germaine	7	59 ans	F	ramollissement cérébral ancien, Sequelles	normal	dilatation modérée	0	2
D. Paulette	26	68 ans	F	Démence pré-sénile	normal	dilatation modérée	0	2
M. Georgette	27	57 ans	F	démence pré-sénile	normal	dilatation assez importante	0	2
F. Anne Marie	24	50 ans	F	processus atrophique pré-sénile	normal	dilatation assez importante	0	2
C. Marcel	6	56 ans	M	glome occipital droit. Engorgement	normal	dilatation assez importante	+	5
H. André	25	77 ans	M	HIC et hydrocéphalie d'étiologie indéterminée	oedème papillaire	dilatation importante	+	5

Tableau des adultes

Nous avons groupé les malades en six grandes catégories :

A- SUJETS NORMAUX SUR LE PLAN DE LA RESORPTION DU L. C. R. :

(1) - Certainement normaux :

Nous n'ignorons pas les difficultés qu'il y a à affirmer la normalité dans un tel domaine. Cependant, les sujets avaient un périmètre crânien normal, un volume ventriculaire normal et ne présentaient aucun signe d'hypertension intracrânienne. Ils présentaient d'autre part des affections neurologiques peu susceptibles de modifier la résorption du L. C. R.

(2) - Sans doute normaux :

Ces malades répondaient aux critères précédents sauf en ce qui concerne le volume ventriculaire qui était légèrement augmenté, sans doute en relation avec un processus atrophique.

B- GROUPE DES CRANIOSTENOSSES :

(3) - sans signe d'hypertension intracrânienne.

(4) - avec hypertension intracrânienne.

C- TUMEURS CEREBRALES :

(5) Les trois sujets de ce groupe (deux adultes et un enfant) avaient des signes nets d'hypertension intracrânienne.

D- HYDROCEPHALIES COMMUNICANTES :

Nous les avons un peu arbitrairement divisés en :

(6) - peu évolutives.

(7) - apparemment très évolutives.

E- LES THROMBOPHLEBITES CEREBRALES :

(8) Ces deux enfants avaient une thrombose du sinus latéral droit avec des signes nets d'hypertension intracrânienne.

- Le premier : (obs n° 4) avait un sinus latéral gauche très fonctionnel et il n'a pas été utile de mettre une valve. L'évolution a été favorable sous simple traitement médical.

- Le deuxième : (obs n° 20) avait un sinus latéral gauche congénitalement peu fonctionnel et la guérison n'a été obtenue qu'après dérivation ventriculo-atriale.

VI- NOUS AVONS ENFIN MIS A PART L'ENFANT IS..... Ghislaine : (9 - 10 - 11)

Cette enfant agée de onze ans, opérée d'un spina-bifida dans la première enfance, présentait une hydrocéphalie tardivement décompensée. Elle avait une malformation de la base évoquant un syndrome d'ARNOLD CHIARI.

Dans un premier temps, le 30 avril 1970, le Professeur ROUGERIE avait effectué une dérivation interne qui n'amena aucune amélioration. Il fit ensuite une dérivation ventriculo-atriale qui améliora la malade pendant huit à neuf mois. Ensuite, sont apparus des signes d'hypertension intracrânienne que l'on pensait pouvoir attribuer à une ascension relativement importante du catheter cardiaque.

Un premier test a été effectué par voie lombaire le 28 juillet 1971, avant l'allongement du catheter cardiaque. Compte-tenu de la sténose de l'aqueduc du Sylvius, dont nous n'avions pas alors la notion, cette épreuve ne testait pas la valve.

D'ailleurs le deuxième test (3 septembre 1971) après l'intervention, donne des résultats superposables aux premiers.

Comme l'allongement de la valve n'avait pas entraîné d'amélioration clinique, nous avons fait une troisième perfusion, (23 septembre 1971), cette fois par voie ventriculaire, qui testait exclusivement la valve. Ce dernier test nous paraissant à la limite du pathologique et devant l'évolution clinique, une intervention pour remplacement de la valve a été décidée.

Au cours de l'intervention, nous avons testé les deux valves à nue, par la même technique : pour une perfusion à un débit de 0,375 ml/mn (qui est proche du débit physiologique) les plateaux de pression obtenue furent respectivement de

34 mm Hg pour la première valve et 15 mn Hg pour la nouvelle valve. Ceci semblait bien indiquer un défaut de fonctionnement de la première valve.

L'état clinique de cette enfant est actuellement très satisfaisant.

RESULTATS

- Analyse qualitative
- Analyse mathématique et exploitation statistique

Etude théorique

Résultats

- Aspect général des courbes
 - Comparaison des classes cliniques
-

ANALYSE QUALITATIVE :

Nos courbes ont un aspect comparable à celles obtenues par KATZMAN et ses collaborateurs (30 et 31) d'une part, NELSON et GOODMAN (39 bis) d'autre part.

1- Sujets considérés comme normaux sur le plan de la résorption du L.C.R. : 9 cas cliniques.

Dès le début de la perfusion, on constate une élévation de la pression du L.C.R., d'abord lente pendant 1 ou 2 minutes puis plus rapide. Cette phase ascendante aboutit ensuite à un plateau, dont la valeur moyenne reste stable aussi longtemps que dure la perfusion. A l'arrêt de la perfusion, la décroissance, qui débute immédiatement, semble se décomposer en 2 phases : une rapide de 2 à 5 minutes puis une beaucoup plus lente lui succédant. (FOLDES et ARROWOOD (24) avaient déjà noté cette dualité).

a) Perfusion à 0,75 ml/mn :

Chez les sujets considérés comme normaux, le plateau d'équilibre est obtenu entre 3 et 12 minutes après le début de la perfusion. Ces chiffres sont inférieurs à ceux obtenus par les auteurs américains (10 à 20 minutes). Par contre, l'élévation de pression a été de 2 à 15 mm Hg, ce qui est comparable aux résultats des précédents auteurs.

b) Perfusion à 2 ml/mn :

Les sujets normaux (à l'exception d'un seul : obs n° 19), ont tous obtenus un plateau d'équilibre pour ce débit de perfusion. L'élévation de pression a été cette fois ci beaucoup plus variable, de 10 à 50 mm Hg, et les plateaux ont été obtenus entre 3 et 12 minutes après le début de la perfusion.

Exemples de courbes normales :

Courbe n° 1 : Observation n° 14 : enfant de 7 ans, présentant des troubles caractériels et ayant un bilan neurologique parfaitement normal.



Courbe n° 2 : Observation n° 23 : enfant de 2 ans, ayant présenté dans la 1ère année une hypsarythmie, traitée et apparemment guérie par la cortrophine. L'examen était là aussi parfaitement normal.

Courbe n° 3 : Observation n° 24 : Adulte de 50 ans, présentant une démence présénile. Examen neurologique normal, pas de signes d'H. I. C. mais dilatation ventriculaire sans doute en rapport avec un processus atrophique. Une cisternographie isotopique avait été considérée comme normale.





2- Sujets considérés comme anormaux sur le plan de la résorption du L.C.R. (23 cas cliniques).

Les courbes sont beaucoup plus variables et parfois difficilement interprétables. Comme on s'y attendait, l'élévation de pression a été dans l'ensemble plus importante que chez les sujets normaux. Certains malades (4 cas), même à la perfusion à 0,75 ml/mn eurent une élévation telle que l'on dut interrompre l'épreuve avant l'obtention du plateau.

Ces cas nous ont paru certainement très pathologiques.

Le temps d'obtention du plateau, a été, lui aussi, extrêmement variable (6 à 30 minutes).

Nous avons été surpris également de noter, chez certains patients, un plateau anormalement élevé mais obtenu tardivement avec une pente de croissance égale, voire plus faible que celles de sujets normaux.

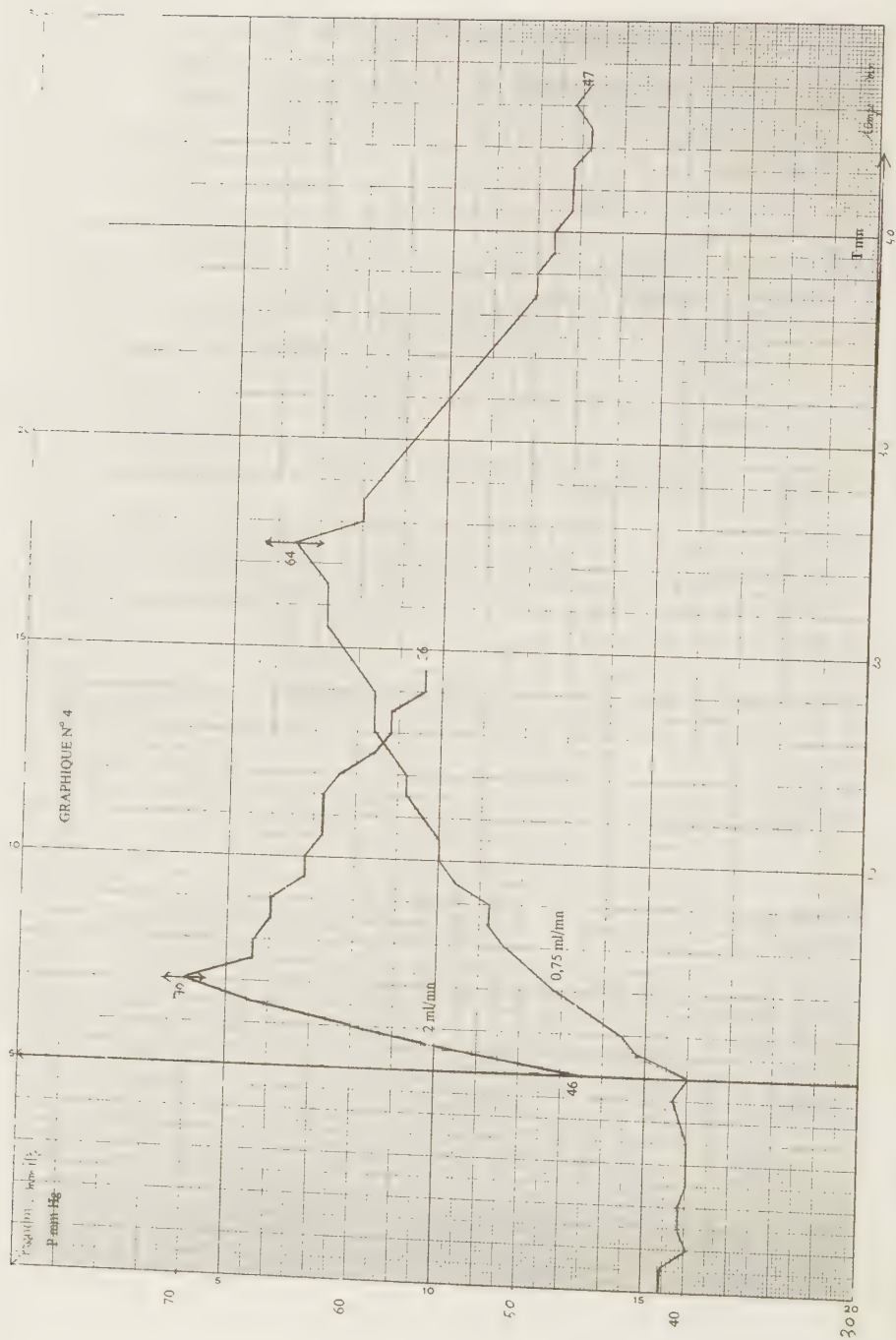
Il faut signaler enfin que les hydrocéphales ont dans l'ensemble des pentes de décroissance extrêmement faibles.

Exemples de courbes pathologiques :

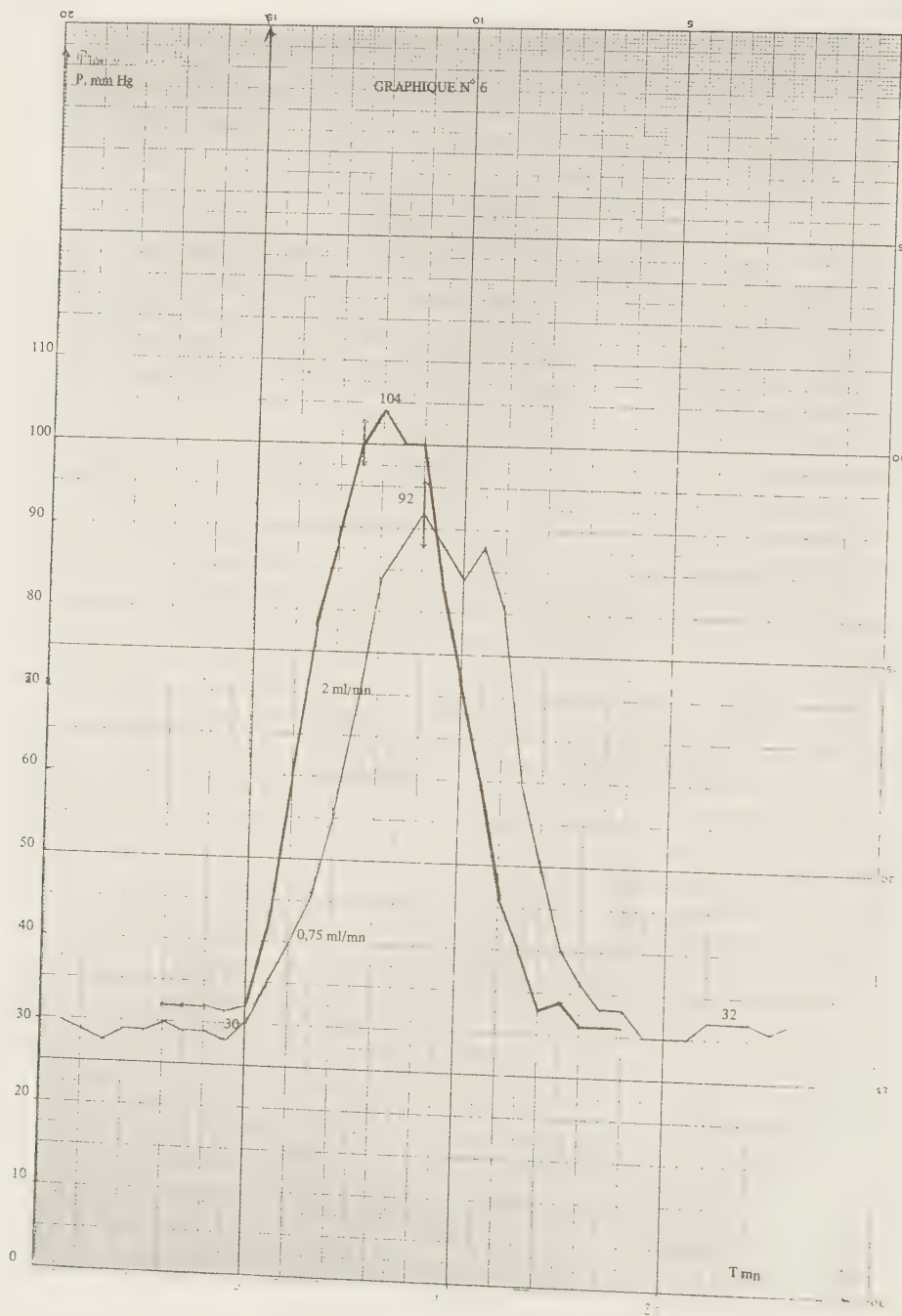
Courbe n° 4 : observation n° 15. Enfant de 8 mois avec une hydrocéphalie communicante très importante.

Courbe n° 5 : Observation n° 21. Volumineuse hydrocéphalie communicante chez un enfant de 2 mois.

Courbe n° 6 : Observation n° 6. Adulte de 56 ans ayant une tumeur cérébrale.







Dans deux observations, nous avons constaté des courbes très particulières : Observations n° 9 et n° 30. Ces deux enfants avaient des hydrocéphalies communicantes. Au cours de la perfusion, la courbe de pression a présenté d'importantes ondulations d'une période de 15 à 20 minutes et d'une hauteur de 40 mm Hg pour le premier malade et d'une période de 15 minutes avec une hauteur de 15 mm Hg pour le second.

A quoi correspondent ces ondulations ? Est-ce un artefact technique avec fuite liquidienne dans les espaces épiduraux ? On comprend mal, alors, pourquoi la pression est remontée sans qu'on ait modifié quoique ce soit dans le protocole expérimental. Est-ce un phénomène de clapet qui s'est brusquement ouvert à un certain niveau de pression ? Il est peut-être plus légitime d'envisager que ces phénomènes soient en fait des ondes en plateau, décrites en 1950 par GUILLAUME et JANNY (25 bis) sous le nom de coups d'hypertension, longuement étudiées par la suite sous le nom d'ondes en plateau par LUNDBERG (34 bis).

Enfin beaucoup de sujets initialement considérés comme pathologiques ont obtenu des courbes peu différentes des courbes normales.

Dans l'ensemble, cette étude purement qualitative des tracés ne nous a paru en bonne corrélation avec les diagnostics cliniques ou instrumentaux que dans un nombre relativement restreint de cas.

Dans les autres, nous nous sommes heurtés à des difficultés d'interprétation qui nous ont conduits à rechercher une solution dans une analyse quantitative, et par conséquent statistique, des données de chaque observation.

ANALYSE MATHEMATIQUE ET EXPLOITATION STATISTIQUE.

I - ETUDE THEORIQUE.

Nous avons repris les hypothèses dont s'est servi BENABIB pour établir son modèle mathématique.

A- ANALYSE MATHEMATIQUE1) Les hypothèses :

H1 = La sécrétion du L. C. R. est une filtration passive dépendant d'un gradient de pression ΔP_1 .

$$\Delta P_1 = P_a - P_{onc} - P(t)$$

P_a désigne la pression artérielle, P_{onc} la pression oncotique, $P(t)$ la pression intracrânienne.

Cette hypothèse est loin d'être admise par tous ; en effet CUTLER (12) et DAVSON (16) pensent que chez un même sujet la sécrétion de L. C. R. est constante et indépendante de la pression intracrânienne.

H2 = La résorption du L. C. R. est aussi une filtration passive, dépendant du gradient de pression P_2 .

$$\Delta P_2 = P(t) - P_v$$

$P(t)$ désigne toujours la pression intracrânienne, P_v la pression veineuse.

H3 = Le volume de la cavité cérébrospinale est constant :

$$N(t) + L(t) + v(t) = C$$

$N(t)$, $L(t)$, $v(t)$ désignant les volumes du tissu nerveux, du L. C. R. et du secteur vasculaire au temps t . C'est une constante.

H4 : Le secteur vasculaire est susceptible de diminuer de volume à la manière d'un système élastique auquel on attribue un coefficient d'élasticité S .

Si $v(t)$ désigne le volume du secteur vasculaire au temps t , on peut écrire :

$$dv(t) = -S dP(t)$$

2- Les équations du modèle :

E1 : Si dQ_1 est la quantité de L.C.R. sécrétée pendant le temps dt , la loi de POISEUILLE donne :

$$\frac{dQ_1}{dt} = K_1 (P_a - P_{onc} - P(t))$$

E2 : Si dQ_2 est la quantité de L.C.R. résorbée pendant le même temps dt , on a :

$$\frac{dQ_2}{dt} = K_2 (P(t) - P_v)$$

E3 : En dérivant H_3 par rapport à t :

$$dN(t) + dL(t) + dv(t) = 0$$

E4 : On a :

$$dv(t) = -S dP(t)$$

3 - L'équation différentielle du modèle :

Elle s'obtient directement à partir des quatre équations précédentes.

La variation de volume du L.C.R. pendant le temps dt est :

$$dQ = dQ_1 - dQ_2$$

Si P_o représente la pression intracrânienne physiologique, pour $P(t) = P_o$, $dQ = 0$ soit $dQ_1 - dQ_2 = 0$

En portant dans cette égalité les valeurs de dQ_1 et de dQ_2 issues de $E1$ et $E2$, on obtient :

$$P_o = \frac{K_2 P_v + K_1 (P_a - P_{onc})}{K_1 + K_2}$$

d'où : $dQ(t) = (K_1 + K_2) (P_o - P(t)) dt$
l'écriture se simplifie avec la convention :

$$K = K_1 + K_2$$

$$R(t) = P(t) - P_o$$

$$\text{donc } dQ(t) = -KR(t) dt$$

enfin en utilisant E3 et E4 on obtient :

$$\boxed{dN(t) = SdR(t) + KR(t) dt} \quad *$$

cette équation différentielle du premier ordre est l'équation du modèle de BENABIB.

4- Résolution de l'équation fondamentale du modèle.

BENABIB contrôle le modèle mathématique de deux façons : Il fait varier le volume du système nerveux avec des "tumeurs" qu'il appelle "linéaire" ou "échelon" selon que leur croissance est progressive ou brutale.

a) "tumeur linéaire"

elle obéit à l'équation suivante :

$$N(t) = \alpha t$$

la résolution de l'équation fondamentale (*) conduit à :

$$R(t) = P(t) - P_0 = \frac{\alpha}{K} \left[\left(1 - e^{-\frac{K}{S} t} \right) \right]$$

b) "tumeur échelon"

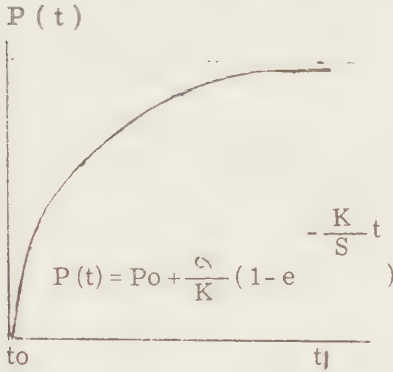
Elle est représentée par l'équation :

$$N(t) = \begin{cases} No & \text{si } t \geq t_0 \\ V & \text{si } t < t_0 \end{cases}$$

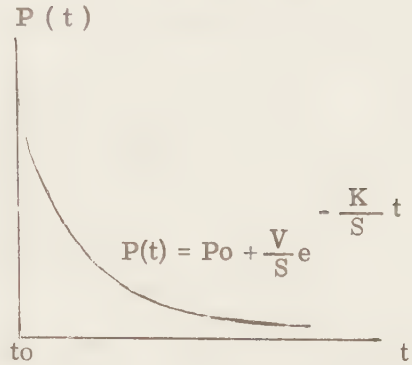
La résolution de (*) conduit à :

$$R(t) = P(t) - P_0 = \frac{V}{S} e^{-\frac{K}{S} t}$$

On obtient ainsi deux courbes exponentielles :



" tumeur linéaire "



" tumeur échelon "

5- Contrôle du modèle de BENABIB

Nos expériences nous ont fourni des courbes d'allure voisine, atteignant un plateau sauf dans certains cas où une forte ascension a imposé l'arrêt de la perfusion avant que le plateau ne soit atteint.

Ainsi, pour vérifier la loi exponentielle de ce modèle, nous nous proposons d'écrire, à partir des mesures expérimentales, la loi mathématique obéissant à l'équation :

$$P(t) = A + B e^{ct}$$

qui " passe le plus près possible " de tous les points expérimentaux tant en ce qui concerne la phase croissante que la phase décroissante de la courbe.

6- Méthode d'analyse numérique

Le relevé de la pression intracrânienne (PIC) a été effectué à des intervalles de temps réguliers, toutes les minutes.

Posons $U = e^c$

$$D(i) = P(i+1) - P(i)$$

Si P est la solution de $P(t) = A + Be^{ct}$,

$$D(i+1) - UD(i) = 0$$

Or pour U quelconque, l'équation précédente n'est pas habituellement vérifiée. L'erreur quadratique E est donc :

$$E = \sum_{i=1}^{n-2} (D(i+1) - UD(i))^2$$

E sera minimum pour $\frac{dE}{dU} = 0$, d'où on déduit

$$U = \frac{\sum_{i=1}^{n-2} (P(i+1) - P(i))(P(i+2) - P(i+1))}{\sum_{i=1}^{n-2} (P(i+1) - P(i))^2}$$

et $C = \log U$

En utilisant l'équation $P(i) = A + Be^c U^{(i-1)}$ on définit une erreur quadratique dont la minimisation conduit à un système de deux équations linéaires à deux inconnues A et B , à partir duquel on détermine les coefficients A et B .

$$B = \frac{\left[\sum_{i=1}^n P(i) U^{(i-1)} \right] - \left[\sum_{i=1}^n U^{(i-1)} \right] \left[\sum_{i=1}^n P(i) \right]}{\left[\sum_{i=1}^n U^{2(i-1)} \right] - \frac{1}{n} \left[\sum_{i=1}^n U^{(i-1)} \right]^2}$$

$$A = \frac{\left[\sum_{i=1}^n P(i) \right] - \left[\sum_{i=1}^n U^{(i-1)} \right] \cdot B \cdot e^c}{n}$$

Ainsi, à partir des valeurs expérimentales relevées, nous calculons les coefficients A, B et C de la meilleure exponentielle possible du type $A + B1^{Cx}$, et les valeurs théoriques correspondantes.

7- Mise en oeuvre de la méthode :

La nature formelle des coefficients A, B, C et le nombre de courbes à étudier ont justifié l'écriture d'un programme. Le langage choisi fut l'Algol, et non l'habituel Fortran. En effet l'Algol nous apparaît comme un langage scientifique bien supérieur.

Celui-ci utilise une procédure AJUSTEXP : Elle consiste en la description formelle d'un sous programme créé à l'intérieur du programme principal. Cette procédure sera appelée, avec des paramètres effectifs, autant de fois que nécessaire dans le programme principal.

L'ordinateur utilisé pour ce travail est l'IBM 7044-1401 du centre de calcul de l'université de Clermont-Ferrand.

Le " listing " comporte pour chaque débit les résultats suivants :

- pour les plateaux de départ, d'équilibre ou d'arrivée : le nombre de points expérimentaux, leurs valeurs, moyennes et variances.

- pour les phases croissantes et décroissantes des courbes : le nombre et la valeur des points expérimentaux et théoriques, les coefficients A, B et C et la variance.

- Une mise en page, utilisant les sorties Algol, permet une lecture facile des résultats.

- Une partie des résultats livrés par le traitement de ce premier programme a été extraite et réintroduite sur carte pour une exploitation statistique.

'DEBUT'

```
'PROCEDURE' MCVAR(N,X,M,V)::
  'ENTIER' N::='REFL' M,V::='TABLEAU' X::
  'DEBUT'   'ENTIER' I::
    M:=C.O::V:=C.O::
    'PCL?' I:=1 'PAS' 1 'JUSQUA' N 'FAIRE'
    'DEBUT' M:=M+X.(I)::V:=V+X.(I)*X.(I)::'FIN'::
  M:=M/N::V:=(V-M*M*N)/(N-1)::
  'FIN'::
```

```
'PROCEDURE' AJUSTEXP(N,X,A,B,C,S,Y,ETI,ETL)::
  'ENTIER' N::='REEL' A,B,C,S::='TABLEAU' X,Y::
  'ETIQUETTE' ETI, ETL::
  'DEBUT' 'ENTIER' I::='REEL' C,U,S1,S2,S3,S4::
    D:=C.O::U:=C.O::
    'PCL?' I:=1 'PAS' 1 'JUSQUA' N-2 'FAIRE'
    'DEBUT'
      D:=C+(X.(I+1).-X.(I.))*X.(I+1).-X.(I.))::
      U:=U+(X.(I+1).-X.(I.))*X.(I+2).-X.(I+1.))::
    'FIN'::
  'SI' ABS(D) 'INF' <=-8 'ALORS' 'ALLER A' ETI::
  U:=U/D::
  'SI' U 'INF' <=-8 'ALORS'
    'DEBUT' S:=U:: 'ALLER A' ETL 'FIN'::
  C:=L\U)::
  S1:=S2:=S3:=S4:=C.O::
  'PCL?' I:=1 'PAS' 1 'JUSQUA' N 'FAIRE'
  'DEBUT' S1:=S1+X.(I)::
    S2:=S2+U*(I-1)::
    S3:=S3+U*(2*(I-1))::
    S4:=S4+X.(I)*U*(I-1)::
  'FIN'::
  'SI' ABS((S3-S2*S2/N)*EXP(-C)) 'INF' <=-8 'ALORS'
    'ALLER A' ETI::
  B:=(S4-S2*S1/N)/(S3-S2*S2/N)*EXP(-C)::
  A:=(S1-S2*B*EXP(C))/N::
  'PCL?' I:=1 'PAS' 1 'JUSQUA' N 'FAIRE'
    Y.(I):=A+B*EXP(C*I)::
  S:=C.O::
  'PCL?' I:=1 'PAS' 1 'JUSQUA' N 'FAIRE'
    S:=S+(Y.(I).-X.(I.))*Y.(I).-X.(I.))::
  S:=S/(N-1)::
  'FIN'::
```

```
'PROCEDURE' SL(N)::'ENTIER' N::
  'DEBUT' 'ENTIER' I::
  'PCL?' I:=1 'PAS' 1 'JUSQUA' N 'FAIRE' SAUTLIGNE
  'FIN'::
```

```

      'ENTIER' K,N,I::
      'DEEL'   DEB,S,A,B,C,M,V::
      'AIGUILLAGE' CODE:=UN,DE,TR,QA,CI::
RETCUR: K:=EDONNEE::
      'ALLERA' CODE.(K)::

UN: K:=EDONNEE::SALTPAGE::
      ECRIRE (K,('EME MALADE'))::
      SL(3)::'ALLERA' RETCUR::

DE: ECRIRE(,('PLATEAU D= BASE'))::

BID: N:=EDONNEE::ECRIRE(,,N)::SL(1)::
      'DEBUT' 'TAPLEAL' X.Y.(1:N)::
      'PCUR' I:=1 'PAS' 1 'JUSQUA' N 'FAIRE'
      'DEEL' X.(I)::=RDCNNEE::ECRIRE(X.(I)):: 'FIN'::
      SL(2)::PCVAR (N,X,M,V)::
      ECRIRE (,,,'(' 'MYENNE ='')',M):: SL(1)::
      ECRIRE(,,,'(' 'VARIANCE ='')',V):: SL(5)::
      'FIN'::
      'ALLERA' RETCUR::

TR: ECRIRE (,('PLATEAU D ECU')),'('LIBRE'))::
      'ALLER A' BID::

QA: DEB:=RDCNNEE:: SL(3):: ECRIRE ('('          DEBIT=''),DEB)::
      N:=EDONNEE:: ECRIRE (,,N):: SL(1)::
      'DEBUT' 'TAPLEAL' X.Y.(1:N)::
      'PCUR' I:=1 'PAS' 1 'JUSQUA' N 'FAIRE' X.(I)::=RDCNNEE::

AJUSTEXP (N,X,A,B,C,S,Y,ETIL,ETL1)::

      'POUR' I:=1 'PAS' 1 'JUSQUA' N 'FAIRE' ECRIRE(,,X.(I),Y.(I))::
      SL(3)::
      ECRIRE (,,,'('          A=''),A)::
      ECRIRE (,,,'('          B=''),B)::
      ECRIRE (,,,'('          C=''),C)::
      SL(2)::
      ECRIRE (S,,,,S):: SL(3)::
      I:=1::

BACK1: 'SI' AESIE*(EXP(C*I)-EXP(C*(I+1))) 'SUP' :=-3 'ALCRS'
      'DEBUT'
      I:=I+1::
      'SI' I 'INF' 120 'ALCRS' 'ALLER A' BACK1
      'SI'ON' 'DEBUT'
      ECRIRE(,,,'('NON CONVERGENCE'))::
      'PCUR' I:=1 'PAS' 10 'A' 121 'FAIRE'
      ECRIRE(,,,'A+B*EXP(C*I))::
      'ALLER A' RETCUR::
      'FIN'::

ETIL: ECRIRE(,('D=C'))::
      'POUR' I:=1 'PAS' 1 'JUSQUA' N 'FAIRE' ECRIRE(X.(I))::
      'ALLER A' RETCUR::

```

```

ETL1: ECRIRE( ('U NEGATIF'), ('      U='), S)::
      'POUR' I:=1 'PAS' 1 'JUSQUA' N 'FAIRE' ECRIRE(X.(I).)::
      'ALLER A' RETCLR
      'FIN':
      'FIN':
      'ALLER A' RETCLR::

CI: DEB:=RDCNNEE::SL(3)::ECRIRE (('      DEBIT='), DEB)::
    N:=EDONNEE::ECRIRE (, N)::SL(1)::
    'DEBUT' 'TABLEAU' X, Y.(1:N)::
    'POUR' I:=1 'PAS' 1 'JUSQUA' N 'FAIRE' X.(I).:=RDCNNEE::

AJUSTEXP (N, X, A, B, C, S, Y, ETI2, ETL2)::

      'POUR' I:=1 'PAS' 1 'JUSQUA' N 'FAIRE'
        ECRIRE (,,,,,X.(I), Y.(I).)::
      SL (3)::
      ECRIRE (,,,,('      A='), A)::
      ECRIRE (,,,,('      B='), B)::
      ECRIRE (,,,,('      C='), C)::
      SL (2)::
      ECRIRE (S,,,,S):: SL (3)::
      I:=1::

BACK2: 'SI' ABS(B*(EXP(C*I)-EXP(C*(I+1)))) 'SUP' :=-3 'ALORS'
      'DEBUT'
        I:=I+1::
        'SI' I 'INF' 120 'ALORS' 'ALLER A' BACK2
        'SINON' 'DEBUT'
          ECRIRE(,,,,('NON CONVERGENCE'))::
          'POUR' I:=1 'PAS' 10 'A' 121 'FAIRE'
            ECRIRE(,,,,,A+B*EXP(C*I))::
            'ALLER A' RETCLR::
          'FIN':
        'FIN':

ETI2: ECRIRE( ('D=0') )::
      'POUR' I:=1 'PAS' 1 'JUSQUA' N 'FAIRE' ECRIRE(X.(I).)::
      'ALLER A' RETCLR::

ETL2: ECRIRE( ('U NEGATIF'), ('      U='), S)::
      'POUR' I:=1 'PAS' 1 'JUSQUA' N 'FAIRE' ECRIRE(X.(I).)::
      'ALLER A' RETCLR
      'FIN':
      'ALLER A' RETCLR::
      'FIN':

'FIN':
FALGOL

```

LEGENDE DES TABLEAUX

- 1- Numéro du malade
 - 2- Classe clinique
 - 3- Plateau de départ
 - 4- Nombre de points de croissance
 - 5- 6- 7- Coefficients A, B, C de l'équation $F(t) = A + Be^{cx}$
 - 8- Point de départ théorique
 - 9- Nombre de points du plateau d'équilibre
 - 10- Plateau d'équilibre
 - 11- ΔP Théorique
 - 12- ΔP Expérimental
 - 13- Pente théorique
 - 14- Résistance à l'écoulement.
-

- Le deuxième programme nous fournit les principaux résultats intéressants et quelques paramètres calculés à partir de ces résultats, sous forme de tableaux. Dans ce cas, le programme, toujours écrit en Algol, utilise des sorties Fortran, plus adaptées à la création d'un tableau.

CRIS S A N C E

7

7

7

7

7

7

7

7

7

7

14

13

12

11

10

9

8

7

6

5

4

3

2

1

0

-1

-2

-3

-4

-5

-6

-7

-8

-9

-10

-11

-12

-13

-14

-15

-16

-17

-18

-19

-20

-21

-22

-23

-24

-25

-26

-27

-28

-29

-30

-31

-32

-33

-34

-35

-36

-37

-38

-39

-40

-41

-42

-43

-44

-45

-46

-47

-48

-49

-50

-51

-52

-53

-54

-55

-56

-57

-58

-59

-60

-61

-62

-63

-64

-65

-66

-67

-68

-69

-70

-71

-72

-73

-74

-75

-76

-77

-78

-79

-80

-81

-82

-83

-84

-85

-86

-87

-88

-89

-90

-91

-92

-93

-94

-95

-96

-97

-98

-99

-100

-101

-102

-103

-104

-105

-106

-107

-108

-109

-110

-111

-112

-113

-114

-115

-116

-117

-118

-119

-120

-121

-122

-123

-124

-125

-126

-127

-128

-129

-130

-131

-132

-133

-134

-135

-136

-137

-138

-139

-140

-141

-142

-143

-144

-145

-146

-147

-148

-149

-150

-151

-152

-153

-154

-155

-156

-157

-158

-159

-160

-161

-162

-163

-164

-165

-166

-167

-168

-169

-170

-171

-172

-173

-174

-175

-176

-177

-178

-179

-180

-181

-182

-183

-184

-185

-186

-187

-188

-189

-190

-191

-192

-193

-194

-195

-196

-197

-198

-199

-200

-201

-202

-203

-204

-205

-206

-207

-208

-209

-210

-211

-212

-213

-214

-215

-216

-217

-218

-219

-220

-221

-222

-223

-224

-225

-226

-227

-228

-229

-230

-231

-232

-233

-234

-235

-236

-237

-238

-239

-240

-241

-242

-243

-244

-245

-246

-247

-248

-249

-250

-251

-252

-253

-254

-255

-256

-257

-258

-259

-260

-261

-262

-263

-264

-265

-266

-267

-268

-269

FORCIS S A N C

NUM	CL	NP	PLAT.	NC	A	B	C	Y.INI	P.FIN	DP.TH	DP.EX	PENTE	RE.EC
19	1	10	25.70	12	14.10	23.80	-0.67	26.30	13.00	12.20	12.70	-8.16	16.93
14	1	10	16.90	16	34.18	34.18	-2.01	16.76	11.07	4.56	5.83	-9.21	7.77
23	1	10	28.60	11	22.94	26.85	-1.46	29.19	22.40	6.25	6.20	-9.10	8.27
10	2	10	19.52	4	16.41	7.10	-0.69	20.06	17.00	3.65	2.52	-2.53	3.36
11	2	15	20.58	14	15.11	9.45	-0.82	19.26	15.19	4.15	5.39	-3.41	7.19
7	2	15	31.50	11	24.11	11.50	-1.00	30.36	20.75	0.16	1.75	-10.25	14.33
26	2	15	20.71	9	14.75	12.65	-1.39	19.42	13.13	4.67	7.59	-6.46	10.11
27	2	15	20.71	9	14.75	12.65	-1.39	19.42	13.13	4.67	7.59	-6.46	10.11
24	2	15	20.71	9	14.75	12.65	-1.39	19.42	13.13	4.67	7.59	-6.46	10.11
13	3	10	25.95	17	12.13	21.54	-0.10	17.65	12.00	4.37	8.83	-7.97	11.77
28	5	13	72.00	20	56.20	49.25	-0.90	24.91	15.12	8.78	8.83	-7.88	11.77
6	5	0	60.00	21	39.86	17.29	-1.14	77.09	49.00	23.79	23.00	-17.92	30.67
6	5	0	92.00	19	36.16	11.57	-0.45	113.46	31.33	55.27	52.80	-62.74	70.40
75	5	0	92.00	19	36.16	11.57	-0.45	113.46	31.33	55.27	52.80	-62.74	70.40
12	6	10	31.70	31	11.62	63.87	-1.31	34.21	7.65	37.68	35.00	-41.99	47.47
5	6	20	21.50	31	11.62	63.87	-1.31	34.21	7.65	37.68	35.00	-41.99	47.47
30	6	12	31.67	32	26.70	4.36	-1.34	31.50	25.67	4.72	6.00	-1.51	8.00
15	7	8	61.62	31	30.60	15.26	-2.38	64.83	46.31	14.17	15.29	-33.71	20.39
9	7	0	61.62	31	30.60	15.26	-2.38	64.83	46.31	14.17	15.29	-33.71	20.39
9	7	0	61.62	31	30.60	15.26	-2.38	64.83	46.31	14.17	15.29	-33.71	20.39
9	7	0	61.62	31	30.60	15.26	-2.38	64.83	46.31	14.17	15.29	-33.71	20.39
21	7	8	37.65	32	26.70	4.36	-1.34	31.50	25.67	4.72	6.00	-1.51	8.00
20	8	10	41.30	20	20.57	5.32	-1.57	38.12	20.00	11.55	21.80	-18.07	29.07
4	9	15	31.50	32	26.70	4.36	-1.34	31.50	25.67	4.72	6.00	-1.51	8.00
17	11	15	31.50	32	26.70	4.36	-1.34	31.50	25.67	4.72	6.00	-1.51	8.00
16	11	15	31.50	32	26.70	4.36	-1.34	31.50	25.67	4.72	6.00	-1.51	8.00

U E R I : : 2 N L C R C I S S A N C E

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
NUM	CL	P-DEP	AC	A	B	C	Y-INI	NP	PLAT.	DP-TH	DP-EX	PENTE	RF-EC
19	1	13.00	6	38.80	-59.30	-0.66	8.26	0	46.00	30.54	31.00	20.23	16.50
14	1	11.07	15	20.15	-32.00	-1.15	13.02	10	20.40	10.17	9.33	11.65	4.67
23	1	22.40	21	40.08	-35.16	-0.71	21.72	7	39.43	18.36	17.03	12.27	8.51
10	2	17.00	21	31.50	-64.13	-1.36	15.13	9	34.78	10.37	11.78	22.59	8.89
11	2	15.19	12	27.34	-36.14	-0.97	13.64	5	26.40	13.70	11.21	13.29	5.61
7	2	20.75	21	56.52	-51.54	-0.30	18.75	10	35.90	37.77	35.15	11.34	17.53
26	2	16.00	25	60.22	-116.73	-0.79	17.07	8	67.12	51.15	51.12	41.85	25.56
27	2	13.13	26	29.11	-113.65	-1.84	11.53	9	28.61	17.98	15.48	34.22	7.74
24	2	19.00	13	37.23	-31.57	-0.53	18.51	5	36.70	14.74	17.70	9.97	8.85
8	3	12.00	14	28.50	-25.52	-0.42	11.70	3	30.83	10.80	17.83	7.05	8.91
13	4	15.12	30	34.72	-232.39	-2.42	14.08	10	39.63	20.64	24.52	50.01	12.26
28	5	49.00	20	77.35	-48.51	-0.26	41.93	0	84.00	35.36	35.00	9.23	17.50
6	5	31.33	5	-1405.80	1423.38	0.01	29.76	0	92.00	*****	60.67	15.00	30.34
6	5	*****	0	*****	*****	*****	*****	0	*****	*****	*****	*****	*****
25	5	38.40	4	-3.69	32.47	0.29	39.28	0	96.00	*****	57.60	12.23	28.80
12	6	7.65	7	3.54	5.39	0.33	3.97	0	56.00	*****	42.35	2.47	24.17
5	6	14.20	17	22.10	-23.63	-1.36	12.19	5	27.40	9.91	13.40	10.51	6.71
5	6	27.40	6	32.36	-0.94	-2.03	26.05	0	42.00	12.31	14.60	0.25	7.30
30	6	25.67	21	42.05	-28.77	-0.48	24.34	6	42.16	17.71	16.49	8.55	8.24
15	7	46.33	5	85.74	-50.28	-0.23	45.81	0	70.00	30.93	23.67	9.19	11.84
9	7	20.00	6	-23.70	33.24	0.25	16.75	0	85.00	*****	65.00	8.12	32.50
9	7	12.00	7	12.73	1.80	0.52	15.74	0	79.00	*****	67.00	1.57	33.50
9	7	15.00	9	64.21	-110.70	-0.29	0.32	0	92.00	81.89	77.00	23.43	38.50
22	7	24.00	3	57.00	-108.00	-0.40	25.00	0	60.00	72.00	41.00	28.96	20.50
22	7	*****	0	*****	*****	*****	*****	0	*****	*****	*****	*****	*****
21	7	20.00	10	84.57	-75.82	-0.11	18.36	0	60.00	66.21	48.00	8.66	24.00
29	7	*****	0	*****	*****	*****	*****	0	*****	*****	*****	*****	*****
20	8	20.00	21	52.08	-60.79	-0.48	14.46	7	51.43	37.62	31.43	13.06	15.71
4	8	*****	0	*****	*****	*****	*****	0	*****	*****	*****	*****	*****
16	9	26.33	23	51.74	-85.35	-1.02	20.69	7	51.86	31.05	25.53	21.76	12.77
17	10	22.00	7	52.24	-76.20	-0.79	18.32	0	65.00	34.52	43.00	27.32	21.50
18	11	22.00	5	31.98	-93.66	-1.99	19.15	9	42.55	12.93	22.55	20.48	11.24

[Handwritten notes:]

1. $\frac{1}{x}$

2. $\frac{1}{x^2}$

3. $\frac{1}{x^3}$

4. $\frac{1}{x^4}$

5. $\frac{1}{x^5}$

6. $\frac{1}{x^6}$

7. $\frac{1}{x^7}$

8. $\frac{1}{x^8}$

9. $\frac{1}{x^9}$

10. $\frac{1}{x^{10}}$

11. $\frac{1}{x^{11}}$

12. $\frac{1}{x^{12}}$

13. $\frac{1}{x^{13}}$

14. $\frac{1}{x^{14}}$

15. $\frac{1}{x^{15}}$

16. $\frac{1}{x^{16}}$

17. $\frac{1}{x^{17}}$

18. $\frac{1}{x^{18}}$

19. $\frac{1}{x^{19}}$

20. $\frac{1}{x^{20}}$

21. $\frac{1}{x^{21}}$

22. $\frac{1}{x^{22}}$

23. $\frac{1}{x^{23}}$

24. $\frac{1}{x^{24}}$

25. $\frac{1}{x^{25}}$

26. $\frac{1}{x^{26}}$

27. $\frac{1}{x^{27}}$

28. $\frac{1}{x^{28}}$

29. $\frac{1}{x^{29}}$

30. $\frac{1}{x^{30}}$

31. $\frac{1}{x^{31}}$

32. $\frac{1}{x^{32}}$

33. $\frac{1}{x^{33}}$

34. $\frac{1}{x^{34}}$

35. $\frac{1}{x^{35}}$

36. $\frac{1}{x^{36}}$

37. $\frac{1}{x^{37}}$

38. $\frac{1}{x^{38}}$

39. $\frac{1}{x^{39}}$

40. $\frac{1}{x^{40}}$

41. $\frac{1}{x^{41}}$

42. $\frac{1}{x^{42}}$

43. $\frac{1}{x^{43}}$

44. $\frac{1}{x^{44}}$

45. $\frac{1}{x^{45}}$

46. $\frac{1}{x^{46}}$

47. $\frac{1}{x^{47}}$

48. $\frac{1}{x^{48}}$

49. $\frac{1}{x^{49}}$

50. $\frac{1}{x^{50}}$

51. $\frac{1}{x^{51}}$

52. $\frac{1}{x^{52}}$

53. $\frac{1}{x^{53}}$

54. $\frac{1}{x^{54}}$

55. $\frac{1}{x^{55}}$

56. $\frac{1}{x^{56}}$

57. $\frac{1}{x^{57}}$

58. $\frac{1}{x^{58}}$

59. $\frac{1}{x^{59}}$

60. $\frac{1}{x^{60}}$

61. $\frac{1}{x^{61}}$

62. $\frac{1}{x^{62}}$

63. $\frac{1}{x^{63}}$

64. $\frac{1}{x^{64}}$

65. $\frac{1}{x^{65}}$

66. $\frac{1}{x^{66}}$

67. $\frac{1}{x^{67}}$

68. $\frac{1}{x^{68}}$

69. $\frac{1}{x^{69}}$

70. $\frac{1}{x^{70}}$

71. $\frac{1}{x^{71}}$

72. $\frac{1}{x^{72}}$

73. $\frac{1}{x^{73}}$

74. $\frac{1}{x^{74}}$

75. $\frac{1}{x^{75}}$

76. $\frac{1}{x^{76}}$

77. $\frac{1}{x^{77}}$

78. $\frac{1}{x^{78}}$

79. $\frac{1}{x^{79}}$

80. $\frac{1}{x^{80}}$

81. $\frac{1}{x^{81}}$

82. $\frac{1}{x^{82}}$

83. $\frac{1}{x^{83}}$

84. $\frac{1}{x^{84}}$

85. $\frac{1}{x^{85}}$

86. $\frac{1}{x^{86}}$

87. $\frac{1}{x^{87}}$

88. $\frac{1}{x^{88}}$

89. $\frac{1}{x^{89}}$

90. $\frac{1}{x^{90}}$

91. $\frac{1}{x^{91}}$

92. $\frac{1}{x^{92}}$

93. $\frac{1}{x^{93}}$

94. $\frac{1}{x^{94}}$

95. $\frac{1}{x^{95}}$

96. $\frac{1}{x^{96}}$

97. $\frac{1}{x^{97}}$

98. $\frac{1}{x^{98}}$

99. $\frac{1}{x^{99}}$

100. $\frac{1}{x^{100}}$

[illegible]

B- EXPLOITATION STATISTIQUE: Nécessité des tests non paramétriques.

On sait que le maniement de tests statistiques, tels que comparaison de deux ou plusieurs moyennes, corrélation exige la vérification préalable de conditions bien définies : les variables suivent-elles une loi de GAUSS ? Les variances (la variance est le carré de l'écart-type) sont-elles égales ?

Ces conditions sont souvent difficiles à vérifier ou même peuvent ne pas être vérifiées.

Pour notre étude, le problème se complique du fait que certaines valeurs n'ont pas été obtenues (comme, par exemple, certains plateaux d'équilibre).

Cela ne nous prive heureusement pas de l'outil statistique.

En effet les statisticiens ont mis au point des tests, (dits non paramétriques), qui n'exigent aucune condition sur la répartition des variables (loi de GAUSS, égalité des variances) et qui utilisent non pas la valeur des variables, mais leur rang croissant. Ceci nous permet d'utiliser, ici, l'information des mesures sous perfusion, même dans le cas où la perfusion a dû être arrêtée avant l'obtention du plateau.

Les tests non paramétriques :

Nous avons utilisé quatre tests :

1- Test de WILCOXON : c'est l'équivalent du test t de STUDENT. Il compare les sommes W_x et W_y des rangs de deux échantillons x et y.

Si $W_x \ll W_y$ ($W_y \gg W_x$ respectivement), on dira que l'échantillon x est en moyenne plus petit (plus grand respectivement) que l'échantillon y. Des tables précisent le degré de signification.

Il faut signaler que ce test a presque la même puissance que le test t. de STUDENT - FISCHER, quand celui-ci peut s'appliquer.

2- Test de WILCOXON pour séries appariées.

On parle de séries appariées, en statistique, quand les séries étudiées possèdent un élément commun. (le sujet testé, par exemple, dans notre étude).

Le test de WILCOXON pour séries appariées utilise les différences des valeurs de chaque paire qu'on range par valeurs absolues croissantes. Le test compare ainsi les rangs moyens des différences, positives d'une part, négatives d'autre part. Ces rangs moyens doivent être proches, si les deux séries sont considérées comme échantillons d'une même population.

3- Test de KRUSKALL et WALLIS :

Le test est l'équivalent de l'analyse de la variance, méthode statistique qui permet de comparer plusieurs moyennes.

Selon le même principe, on compare au rang moyen, les rangs moyens des N groupes considérés.

La table utilisée sera la table du test de PEARSON à N-1 degrés de liberté, dans la mesure où les effectifs des divers groupes sont suffisants.

4- Test de SPEARMAN :

Ce test apprécie l'indépendance entre deux séries de N valeurs. C'est un test de corrélation mais son emploi n'est pas assujéti au contrôle d'hypothèses dont la vérification est le plus souvent difficile, surtout dans le cas de petits échantillons. Le test de SPEARMAN utilise, comme les précédents, les rangs des variables, sur lesquels on calcule le coefficient de corrélation habituel.

Si l'effectif est grand (> 12), on pourra utiliser les tables du coefficient de corrélation classique.

Mise en oeuvre des tests non paramétriques.

" Les tests non paramétriques ont l'avantage de ne faire aucune hypothèse sur les distributions, tout en conservant dans la majorité des cas une puissance comparable à celle des tests classiques.

Mais ils présentent par ailleurs, des inconvénients :

- a) La nécessité de classer les observations, opération longue si celles-ci sont nombreuses.
- b) Des complications quand il y a beaucoup d'exaequo, ce qui arrive fréquemment si les effectifs ne sont pas très faibles.
- c) Le calcul des moyennes et variances des échantillons, inutile pour ces tests, doit cependant être fait en plus, car ce sont des données qu'on veut connaître en pratique. (D.SCHWARTZ)

Donc, pour remédier à ces inconvénients, il nous a paru utile d'écrire un programme qui effectue les tests désirés sur les séries de valeurs, tant expérimentales que théoriques.

- Le langage employé fut aussi l'Alpol
- Le programme comprend 9 procédures ::
 - la procédure CLASFA range dans l'ordre croissant n valeurs a_i dont l'appartenance à une famille est répétée par 3 i.
 - la procédure WILCOXON compare la série y de n valeurs et la série Y de m valeurs.
 - la procédure WICOXSA effectue le test de WILCOXON pour 2 séries appariées de n valeurs.
 - la procédure KRUSKALL compare globalement plusieurs groupes de valeurs.
 - la procédure SPEARMAN teste l'indépendance entre 2 séries x et y de n valeurs.
 - la procédure REMPLI assure la transformation des données sous une forme correcte qui les rend utilisable dans les procédures ci-dessus.
 - les procédures RESCOMPISA, RESPEAR, RESKRUS utilisent les procédures précédentes pour effectuer à partir des premiers résultats les tests de WILCOXON pour séries appariées, de SPEARMAN et de KRUSKALL : Ces procédures permettent d'effectuer un test non paramétrique à partir du minimum indications, ici, 5 paramètres seulement.

II- RESULTATS :

ASPECT GENERAL DES COURBES.

A- Vérification du modèle mathématique..

Dès le premier examen de nos courbes, nous avons l'impression qu'elles différaient assez nettement des exponentielles qu'avait décrit BENABIB. En effet les pentes semblaient plus faibles et les phases de décroissance paraissaient se décomposer en deux phénomènes assez nettement différenciables.

La première partie de notre travail a donc consisté à voir si les résultats de BENABIB étaient vérifiés en expérimentation humaine.

Nous avons ainsi, pour chaque courbe expérimentale tracé la courbe théorique correspondante qui est l'exponentielle passant le " plus près possible " des points expérimentaux et qui répond à l'équation : $F(t) = A + Be^{ct}$.

Si les résultats de BENABIB sont vérifiés, les plateaux d'équilibre expérimentaux et théoriques doivent être voisins. Le plateau d'équilibre théorique peut être assimilé au coefficient A de l'équation précédente. De la même manière, il doit y avoir peu de différence entre le plateau de départ et le point initial théorique qui répond au calcul : $A + Be^c$.

On doit ainsi vérifier l'existence de deux courbes exponentielles, correspondant aux phases croissante et décroissante, soit quatre séries de valeurs appariées.

Nous étudierons ces couples de série sous deux aspects :

1- Le degré de dépendance entre les valeurs du même couple :

Pour que notre hypothèse de séries appariées soit confirmée, il faut qu'il existe une dépendance étroite, c'est-à-dire une bonne " corrélation " entre les courbes réelles et théoriques.

Ainsi les résultats seront bien corrélés si, par exemple, les plateaux d'équilibre expérimentaux et théoriques correspondants varient dans le même sens.

2- Comparaison des deux séries :

Les plateaux expérimentaux et théoriques correspondants sont-ils voisins ou au contraire significativement différents et à quel risque ? La comparaison n'a ainsi de valeur que si les éléments appariés sont bien corrélés.

Résultats :

- Plateaux théoriques - Plateaux expérimentaux.

		<u>Corrélation</u>	<u>Comparaison</u> (D. S. =différence significative).
Croissance	0,75 ml/mn	$\gg 1$ p. mille	D. S. 1 p. mille
Décroissance	0,75 ml/mn	$\gg 1$ p. mille	D. S. 1 p. mille
Croissance	2 ml/mn	> 1 p. mille	D. S. 3 p. cent
Décroissance	2 ml/mn	> 1 p. mille	D. S. 1 p. mille

- Point initial théorique - Plateau de départ.

		<u>Corrélation</u>	<u>Comparaison</u>
Croissance	0,75 ml/mn	$\gg 1$ p. mille	D. S. 1 p. mille
Décroissance	0,75 ml/mn	$\gg 1$ p. mille	D. S. 5 p. cent
Croissance	2 ml/mn	$\gg 1$ p. mille	D. S. 1 p. mille
Décroissance	2 ml/mn	> 1 p. mille	D. S. 1 p. cent

Ainsi, l'excellente corrélation de nos résultats nous permet de rejeter l'indépendance avec un risque négligeable d'erreur. On peut en conclure que les hypothèses de BENABIB décrivent le phénomène avec une bonne concordance et peuvent dans une certaine mesure servir de base de travail. Cependant elles ne sont pas pour autant vérifiées car toutes les comparaisons donnent des résultats significativement différents. Nous

n'avons donc pas retrouvé les fonctions exponentielles décrites par BENABIB, même si, pour les perfusions à 2 ml/mn les courbes expérimentales s'écartent moins de la courbe théorique que pour les perfusions à 0,75 ml/mn. (la courbe n° 7 permet de comparer les courbes réelle et théorique. Ils'agit d'une enfant considérée comme normale sur le plan de la résorption - observation n° 23).

BENABIB avait parfaitement vérifié son modèle mathématique sur le chien mort et sur son modèle hydraulique. Cependant il avait aussi émis quelques réserves sur ses propres conclusions après l'expérimentation sur le chien vivant. Il avait remarqué certains tracés non conformes à la courbe théorique. Notamment pour certaines tumeurs " échelon ", il avait observé " 10 à 20 secondes après le maximum de la pression intracrânienne, une recrudescence de celle-ci, déformant la configuration habituelle et lui conférant un aspect en dos de chameau ".

Nous avons, nous même, plusieurs fois constaté cet aspect en " dos de chameau ". On peut en trouver un exemple dans la courbe n° 6 après l'arrêt de la perfusion à 2 ml/mn. NELSON et GOODMAN ont décrit des phénomènes identiques.

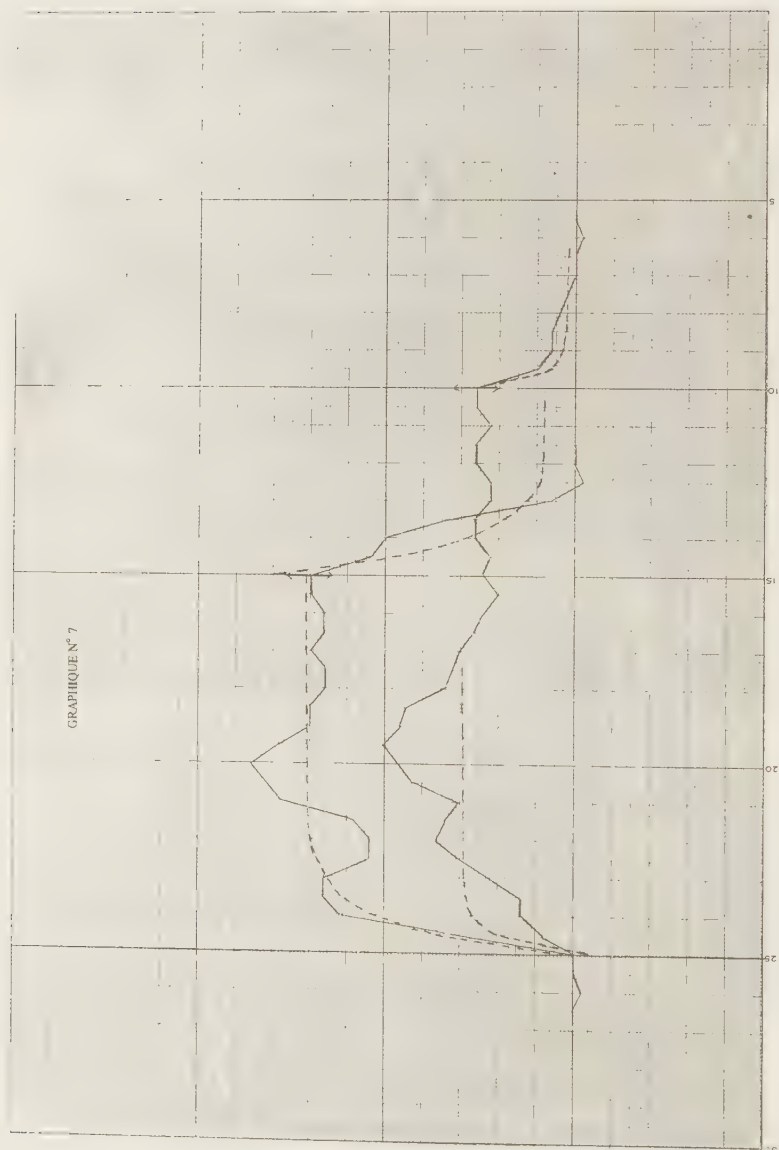
Ces ondes en " dos de chameau " semblent pouvoir être rattachées à des réactions vasomotrices. On peut les rapprocher des " ondes en plateau ".

Nous pensons cependant que ces réactions vasomotrices n'expliquent pas à elles seules la non vérification des fonctions exponentielles. En effet, elles ne surviennent qu'à des hauts niveaux de pression et même chez des sujets où, dès la phase croissante et donc à des pressions plus basses nous avons déjà l'impression que nos courbes s'écartaient sensiblement de l'exponentielle théorique.

Plusieurs explications peuvent être proposées pour expliquer cette divergence :

1) Il convient en premier lieu de noter que, chez le nourrisson et le jeune enfant, le crâne non soudé est certainement distensible. La doctrine de MONRO-KELLIE ne s'applique plus, et il aurait fallu introduire dans nos équations un facteur supplémentaire d'élasticité, à côté de celui du système vasculaire. Cette remarque, dont il semble bien que KATZMAN n'ait pas

GRAPHIQUE N° 7



tenu compte, explique bien la faible pente croissante enregistrée chez l'enfant à crâne ouvert ; mais elle ne saurait expliquer que les courbes réelles ne soient pas des fonctions exponentielles.

2) Avec BENABIB, nous avons accepté que la sécrétion du L.C.R. était inversement proportionnelle à la P.I.C. Mais nous n'en possédons aucune démonstration expérimentale et tout au contraire, PAPPENHEIMER et HEISEY (42), CUTLER (12) et DAVSON (16) ont montré, au moins dans l'intervalle de pressions où ils ont expérimenté, que la sécrétion reste constante. Il n'est pas sûr que nous soyons sortis de ces limites. En tout état de cause, cette critique, comme la précédente peut rendre compte du décalage des courbes, mais pas de leur différence de nature.

3) C'est peut-être, d'autre part, une simplification excessive que de ramener le lit vasculaire intracrânien tout entier à un système élastique unique, doué d'un module d'élasticité simple et constant. Dans un travail, déjà ancien, JANNY a proposé de considérer dans le secteur veineux deux compartiments : l'un, formé de vaisseaux anastomotiques, constitue en permanence un réservoir de sang qui peut-être chassé sans interférence avec le débit et à basse pression, c'est-à-dire avec une grande élasticité ; l'autre servant précisément à l'évacuation de ce débit, ne peut être réduit, qu'au prix d'une importante élévation de la P.I.C., c'est-à-dire avec une faible élasticité. Il y aurait donc au moins deux modules d'élasticité à envisager, ce qui expliquerait les deux parties que nous avons notées, aussi bien à la phase ascendante que descendante de nos courbes.

B- Comparaison des plateaux de départ et de récupération.

Souvent, les pressions d'arrivée, après la phase de décroissance sont sensiblement plus élevées qu'avant la perfusion.

Nous avons été ainsi amenés à comparer les niveaux de ces plateaux extrêmes, en faisant comme précédemment une étude corrélative et comparative :

Débit	Corrélation	Comparaison
0,75 ml/mn	1 p. mille	D.S. 1 p. mille
2 ml/mn	1 p. mille	N. S.

On peut en conclure que dans les délais habituels de l'épreuve (5 minutes au moins après l'obtention du plateau d'arrivée), les plateaux extrêmes sont significativement différents pour la perfusion à 0,75 ml/mn. Il n'en est pas de même pour la perfusion à 2 ml/mn.

Nous devons remarquer que la perfusion à 2 ml/mn a toujours été faite après la perfusion à 0,75 ml/mn.

Il s'agit d'une élévation de pression (les moyennes des plateaux d'arrivée sont supérieures à celles des plateaux de départ). Cette élévation ne peut avoir que deux explications: ou rétention liquidienne, ou diminution du volume réservé au L. C. R. Or, nous savons que l'élasticité de l'ensemble réside presque entièrement dans le système vasculaire.

Les vaisseaux occupent-ils un volume plus important après la perfusion, comme par un phénomène de rebond reflexe ? L'explication de la rétention liquidienne semble plus satisfaisante. Où est sequestré le liquide ainsi retenu ? Les espaces interstitiels sont pauvres à ce niveau, les espaces de VIRCHOW-ROBIN, ou espaces périvasculaires, non fonctionnels à l'état physiologique ne jouent-ils pas un rôle de réservoir devant cette inflation liquidienne, s'évacuant ensuite très lentement ? Cette hypothèse du réservoir de "secours", permettrait d'expliquer que, une fois saturé, il ne puisse jouer aucun rôle dans la 2ème perfusion.

Cette hypothèse fait également intervenir un facteur supplémentaire dans la régulation de la pression en réponse à une perfusion et de ce fait participe peut-être, également, à la non vérification de la loi exponentielle.

C- Corrélation des plateaux d'équilibre

Toujours dans l'étude générale des courbes, nous avons cherché à savoir si un sujet répondant à la perfusion à 0,75 ml/mn par un plateau d'équilibre élevé, répondait de la même

manière pour la perfusion à 2 ml/mn. C'est-à-dire si les plateaux d'équilibre aux deux débits étaient corrélés. Les résultats suivants permettent de répondre positivement à cette question.

Corrélation

Plateaux d'équilibre exp. 0,75 ml/mn-2ml/mn	1p. mille
Plateaux théoriques	1p. mille

COMPARAISON DES CLASSES CLINIQUES.

Les résultats précédents nous ont permis d'approcher les mécanismes physiologiques présidant à la régulation de la pression intracrânienne au cours de perfusions à débit constant. Il nous a paru ensuite intéressant de comparer les familles cliniques entre elles. Le but de cette comparaison est, d'une part d'éclairer la physiopathologie des troubles observés dans chaque série, d'autre part de découvrir les valeurs numériques des tracés pour lesquelles on observe des différences significatives entre les groupes cliniques.

A- COMPARAISON NORMAUX - ANORMAUX :

La première comparaison, peut-être grossière, a été faite entre les sujets considérés comme normaux du point de vue de la résorption (groupe 1 et 2 du tableau clinique) et les sujets anormaux, sans préjuger du type de leur affection.

1) Plateaux de départ :

On peut le considérer comme représentant la pression intracrânienne réelle du sujet au moment où commence l'épreuve, c'est-à-dire avant toute perfusion.

Il est intéressant de constater que le test de KRUSKALL ne met pas en évidence de différence significative entre les deux groupes.

Ceci nous confirme l'intérêt d'une épreuve dynamique pour étudier la résorption du L.C.R. On connaissait par exemple, depuis déjà plusieurs années l'existence d'hydrocéphalies communicantes à pression normale.

2) Plateaux d'équilibre :

Le test met cette fois en évidence une différence significative entre les plateaux d'équilibre, aussi bien pour

la perfusion à 0,75 ml/mn que pour celle à 2 ml/mn.

Plateau d'équilibre 0,75 : D. S. 0,5 %

Plateau d'équilibre 2 : D. S. 1 %

Nous reproduisons dans le tableau suivant, pour les plateaux obtenus avec chaque débit, la valeur moyenne (m), l'écart type (σ) et l'intervalle de confiance (i).

	Normaux			Anormaux		
	m (mmHg)	σ	i	m (mm Hg)	σ	i
Plateau équi- libre (0,75)	23,5	5,0	11,2	45,7	22,6	46,8
Plateau équi- libre (2)	39,5	14,8	33,5	—	—	—

Pour la perfusion à 2 ml/mn, rappelons que la plupart des sujets pathologiques ont vu leur P. I. C. monter si vite que l'épreuve a dû être interrompue avant que soit éventuellement atteint un plateau d'équilibre. Le calcul dans ces cas a porté uniquement sur la moyenne des valeurs les plus hautes atteintes au moment de l'arrêt de la perfusion.

Ces valeurs sont : $m = 62,1$ mmHg $\sigma = 21,7$ $i = 44,9$.

Tous les sujets dont le plateau d'équilibre, à 0,75 ml/mn se situe au delà de 34,7 mm Hg (23,5 + 11,2) peuvent être considérés comme pathologiques avec un risque égal à 2,5 % si la loi est normale.

Par contre, le test a moins de valeur pour la perfusion à 2 ml/mn, où nous serions conduits à fixer à 72,9 mm Hg la limite supérieure des plateaux normaux. Il ne saurait en effet être question de laisser, même s'approcher de cette valeur (voisine de la P. A. diastolique), la P. I. C. des malades testés.

3) Différence entre les plateaux de départ et les plateaux d'équilibre correspondants: ΔP

Les ΔP sont significativement différents entre les normaux et les anormaux, venant ainsi confirmer les résultats précédents.

Croissance	0,75	D. S.	1 %
Décroissance	0,75	D. S.	1 %
Croissance	2	D. S.	5 %
Décroissance	2	D. S.	1 %

Nous avons aussi calculé leurs moyenne, écart type et intervalle de confiance.

	ΔP . Normaux			ΔP . Anormaux		
	m (mmHg)	σ	i	m (mmHg)	σ	i
Croissance - 0,75	9,8	4,1	9,3	25,2	17,9	37,2
Décroissance 0,75	7,5	3,2	7,3	23,7	17,0	35,8
Croissance - 2	23,1	13,7	31,0	—	—	—
Décroissance 2	20,9	13,1	29,8	—	—	—

Ainsi sont considérés comme pathologiques au risque de 2,5 % tous les sujets dont le gain de pression est supérieur à 19,1 mm Hg pour la perfusion à 0,75 ml/mn, 36,8 mm Hg pour 2 ml/mn.

4) Pentes.

La détermination de la pente expérimentale nous a posé d'importants problèmes puisque, comme nous l'avons dit,

nous n'avons pu définir l'équation traduisant l'aspect de nos courbes. Nous pensions pouvoir l'évaluer en calculant les différences existant entre les 1er et 2ème point, 1er et 3ème point, 1er et 4ème point des phases croissantes et décroissantes. La comparaison des valeurs correspondantes de chaque catégorie n'a pas montré de différence significative.

Nous nous sommes alors tournés vers l'étude des pentes des exponentielles théoriques. Les résultats en sont significatifs et prouvent ainsi une fois de plus que les conclusions de BENABIB décrivent le phénomène avec une bonne concordance.

Croissance	0,75	D. S.	2 %
Décroissance	0,75	D. S.	1 %
Croissance	2	N. S.	
Décroissance	2	D. S.	1 %

Voici les résultats des moyennes des pentes théoriques :

	Normaux			Anormaux		
	m (mmHg/ mn)	σ	i	m (mmHg/ mn)	σ	i
Croissance- 0,75	10,0	3,5	8,0	18,6	11,7	24,1
Décroissance 0,75	- 7,1	2,8	6,3	- 20,9	15,9	32,9
Croissance- 2	19,6	11,2	25,3	15,7	12,6	26,2
Décroissance 2.	- 14,5	7,2	16,3	- 29,3	14,6	30,2

5) Résistance à l'écoulement :

C'est le coefficient qui nous paraît le plus important. On peut calculer la résistance à l'écoulement par la formule :

$$Re = \frac{P - P_0}{d.e}$$

où P_0 est la pression intracrânienne de départ, P la pression du plateau d'équilibre et $d.e$ la somme du débit physiologique de sécrétion et du débit de perfusion ($d\phi + d$).

Les différences significatives obtenues nous confirment l'intérêt de ce test.

Croissance	0,75	D. S.	1 %
Décroissance	0,75	D. S.	1 %
Croissance	2	D. S.	5 %
Décroissance	2	D. S.	1 %

Tableau du calcul des moyennes des résistances à l'écoulement :

	Normaux			Anormaux		
	m. (mm Hg/ml/mn)	σ	i	m	σ	i
Croissance-0,75	13,0	5,5	12,5	33,6	24,0	49,6
Décroissance 0,75	9,9	4,3	9,7	31,6	22,7	47,0
Croissance 2	11,5	6,9	15,5	19,3	9,9	20,5
Décroissance 2.	10,4	6,6	14,9	20,6	9,8	20,4

Nous remarquerons que, pour chaque catégorie, les chiffres ne sont pas très différents, qu'il s'agisse de la phase croissante ou décroissante et quel que soit le débit de la perfusion. Constatation rassurante, puisque ces paramètres ne sont pas impliqués dans nos équations, et qui nous autorise à situer la valeur normale de la résistance à l'écoulement au

voisinage de 11 mm Hg/ml/mn. Ce chiffre est très peu différent des 13 cmH₂O/ml/mn obtenu par CUTLER (12) d'une part et par VOETMANN (57) d'autre part pour le même paramètre, toujours chez l'homme.

Premières conclusions : Nous tirons de cette première analyse les conclusions suivantes :

- le niveau du plateau de départ ne permet pas de différencier les normaux des anormaux.
- le calcul des pentes réelles a peu d'intérêt.
- celui des pentes théoriques donne une bonne approximation.

- Enfin la connaissance du plateau d'équilibre, du ΔP et de la résistance à l'écoulement permet dans une certaine mesure de définir les limites du pathologique. En effet si nous ne sommes pas encore en mesure de donner avec précision les valeurs normales de ces paramètres, nous pouvons cependant donner les limites supérieures des valeurs normales, valeurs au delà desquelles on peut estimer avec un risque négligeable d'erreur que la résorption du L. C. R. est perturbée.

Tableau des valeurs normales supérieures.

	Plateau équilibre (mm Hg)	P (mm Hg)	Pente théo- rique (mmHg/ mn)	Résistance à l'écoulement (mm Hg/ml/mn)
Croissance- 0,75	34,7	19,1	18,0	25,5
Décroissance 0,75	—	—	- 13,4	19,6
Croissance 2	72,9	36,8	44,9	27
Décroissance 2.	—	—	- 30,8	25,3

Cela ne prouve, pas, bien entendu, qu'un patient dont les valeurs des paramètres sont en deçà de ces chiffres doit être considéré comme normal sur le plan de la résorption.

B- COMPARAISON DES TROIS PRINCIPALES FAMILLES CLINIQUES.

Notre première classification portait sur 8 classes cliniques en excluant l'enfant I... Ghislaine (obs 16, 17, 18) qu'il était impossible de faire entrer dans un cadre quelconque. Cette multiplicité de classes et la très faible population de certaines d'entre elles nous a considérablement gêné pour l'étude statistique.

Nous avons, de ce fait, préféré comparer entre elles seulement 3 familles cliniques.

A : Sujets considérés comme normaux (1 et 2)	- 9 cas
B : Tumeurs cérébrales (5)	- 4 cas
C : Hydrocéphalies (6 et 7)	- 12 cas

Le test de KRUSKALL appliqué à ces trois classes cliniques cherche une éventuelle différence entre les valeurs moyennes des paramètres étudiés.

Ce test est différent du précédent : il s'applique à 27 perfusions au lieu de 32, de plus on compare 3 catégories au lieu de 2.

Dans les cas où le test de KRUSKALL montrera une différence globale, il nous sera permis d'effectuer des comparaisons par couples de classes.

1- Plateaux de départ :

La comparaison globale ne met toujours pas en évidence de différence significative.

2- Plateaux d'équilibre :

Nous notons une nouvelle fois l'intérêt de cette valeur. On retrouve en effet des variations nettes entre les diverses catégories cliniques.

Tableau des comparaisons :

	A-B-C.	A-B	A-C	B-C
Perfusion 0,75 ml/mn	D. S. 1p. mille	D. S. 0,5 %	D. S. 2 %	D. S. 1 %
Perfusion 2 ml/mn	D. S. 1 %	D. S. 1 %	D. S. 2 %	D. S. 5 %

A = sujets normaux, B = tumeurs, C = hydrocéphales;

Nous n'avons pas établi de moyenne des plateaux d'équilibre pour les catégories B et C en raison du petit nombre de malades ayant atteint ce plateau. Ces valeurs sont de toute façon bien supérieures. dans l'ensemble, aux valeurs moyennes normales qui se situent entre 12,3 et 34,7 mm Hg pour la perfusion à 0,75 ml/mn.

3- ΔP Expérimentaux .

Tableau des comparaisons :

	A-B-C	A-B	A-C	B-C
Croissance 0,75	D.S. 1 %	D.S. 0,5%	N. S.	D.S. 2 %
Décroissance 0,75	D.S. 1 %	D.S. 0,5%	D.S. 2 %	N. S.
Croissance 2 2	N. S.			
Décroissance 2	D.S. 3 %	D.S. 2 %	D.S. 3 %	N. S.

Ce tableau est moins parlant que les précédents. Il appelle cependant certains commentaires :

- Les tumeurs et les hydrocéphales sont avec ce paramètre difficilement différenciables.

- Les valeurs obtenues pour la décroissance sont plus facilement opposables que celles obtenues au cours de la croissance. Nous verrons avec l'étude de la résistance à l'écoulement que nous ferons la même constatation. D'ores et déjà ceci nous confirme l'intérêt majeur qu'il y a, à bien étudier la phase de décroissance.

4- Pentes .

Le test de KRUSKALL appliqué aux pentes expérimentales ne met pas en évidence, cette fois encore, de différence significative.

L'étude comparative des pentes théoriques nous a apporté quand même certaines précisions.

	A-B-C	A-B	A-C	B-C
Croissance - 0,75	N. S.			
Décroissance 0,75	D.S. 1 %	D.S. 0,5 %	N. S.	D.S. 5 %
Croissance 2	D.S. 5 %	N. S.	D.S. 2 %	N. S.
Décroissance - 2	D.S. 5 %	N. S.	D.S. 2 %	N. S.

Ce paramètre théorique peut donc dans une certaine mesure être utile pour tester un hydrocéphale.

5- Résistance à l'écoulement :

L'intérêt de ce test ressort de l'étude du tableau des comparaisons.

	A-B-C	A-B	A-C	B-C
Croissance 0,75	D.S. 1 %	D. S. 0,5 %	N. S.	D.S. 2 %
Décroissance 0,75	D.S. 1 %	D.S. 0,5 %	D.S. 1 %	N. S.
Croissance 2	N. S.			
Décroissance 2-	D. S. 2 %	D.S. 4 %	D.S. 3 %	N. S.

Il est surprenant de constater que dans la comparaison normaux-hydrocéphales (A-C) seules les résistances calculées pour les phases décroissantes ont une valeur comparative indiscutable. On voit une fois de plus l'intérêt qu'il y a à ne pas négliger cette phase dans l'étude complète de cet test de résorption.

Il est certain qu'à ce stade de comparaison des familles cliniques entre elles, les résultats sont moins clairs que lors de la comparaison globale : normaux - anormaux. Cela tient certainement au nombre restreint de cas de chaque famille clinique. Cependant grâce à tous les paramètres étudiés on peut se faire une idée plus précise du degré d'évolutivité de chaque affection.

Il faut reconnaître, avec KATZMAN, que le plateau d'équilibre est le coefficient le moins discutable pour le moment. Cependant on peut espérer mieux préciser la résistance à l'écoulement en multipliant les tests chez les hydrocéphales.

C- LES AUTRES FAMILLES CLINIQUES.

Il était impossible de faire une étude statistique des 2 autres familles cliniques :

1- Les craniosténoses (2 cas)

En comparant les valeurs obtenues sur ces 2 malades avec les valeurs normales, on remarque que pour l'un comme pour l'autre on ne peut affirmer le caractère pathologique de la résorption du L.C.R. Tous les chiffres s'inscrivent dans les limites définies comme étant sans doute normales. Cette conclusion est somme toute en très bon accord avec la pathologie de cette affection. où, manifestement, l'H.L.C. n'est pas de cause liquidienne.

2- Les thrombophlébites (2 cas)

Les 2 observations de Thrombophlébites sont assez superposables. Pour la perfusion à 0.75 ml mn les valeurs des plateaux d'équilibre et de la résistance à l'écoulement sortent franchement de la normale. Le test est plus discutable à 2 ml mn. Il faudrait certainement étudier un grand nombre d'observations identiques pour avoir une idée sur l'existence et sur l'importance d'une gêne éventuelle à la résorption du L.C.R.

COMMENTAIRES

A partir des 32 tests de perfusion exploités dans ce travail, nous estimons que le test de résorption du L. C. R. a un intérêt indiscutable.

1- Il nous permet d'opposer, globalement, les sujets considérés comme normaux sur le plan de la résorption du L. C. R. et les patients qui présentent un gène quelconque à l'écoulement du L. C. R. (hydrocéphalie communicante, tumeur cérébrale, thrombophlébite cérébrale).

2- Les résultats de ce test sont en bonne concordance avec les 5 cisternographies isotopiques que nous avons pu effectuer : trois cisternographies étaient sensiblement normales comme le test de perfusion (obs n° 24, 26 et 27). Pour l'enfant I. Ghislaine (Obs n° 16, 17, 18) il y avait un retard net à l'élimination du traceur et les courbes obtenues dans notre test semblaient elles aussi pathologiques ; il en était de même pour le jeune M. Alain (obs n° 30) qui avait une hydrocéphalie communicante. Il y a donc une certaine complémentarité entre ces 2 épreuves et nous nous proposons à l'avenir de multiplier les comparaisons afin de mieux préciser ce point.

3- Les valeurs des paramètres obtenus sont encore assez imprécises mais seront certainement améliorées ultérieurement en augmentant le nombre des tests.

4- On doit rappeler d'autre part que nos patients ont été répartis, avant le test, en normaux et pathologiques, selon des critères purement cliniques, et que par la suite, 4 des patients ainsi jugés pathologiques ont du être considérés comme normaux : la redistribution de ces cas aurait certainement amélioré nos résultats statistiques.

5- Cette technique de perfusion est sûrement perfectible.. Plusieurs modifications nous ont paru utiles en cours d'expérimentation mais nous n'avons pas voulu changer notre protocole expérimental en cours de travail pour ne pas en perdre l'exploitation statistique :

a) L'anesthésie a certainement une action sur le test. NELSON et GOODMAN n'avaient pas endormi leurs malades, se contentant d'une bonne prémédication, mais ces malades étaient des adultes. L'anesthésie est par contre inévitable chez les enfants car il faut une immobilité absolue.

Le choix de notre anesthésique est plus discutable : le fluothane a la réputation d'élever la pression intracranienne. Nous nous proposons donc de réétudier ce problème afin de trouver un anesthésique plus satisfaisant, le protoxyde d'azote par exemple.

b) Le problème des fuites liquidiennes est plus difficile à résoudre. Une fuite dans les espaces épiduraux est difficilement prévisible et détectable. Elle peut expliquer une chute brutale de la pression au cours d'une perfusion. Nous nous proposons à l'avenir d'étudier ce point en incorporant au produit de perfusion un corps radioactif. Il serait ainsi facile de détecter les fuites et d'avoir une opinion sur leur fréquence et leur importance.

c) L'enregistrement magnétique des données couplées avec un enregistrement graphique représenterait, du point de vue pratique, une technique idéale, permettant à la fois d'étudier le phénomène dans sa continuité, et d'en exploiter commodément les données numériques en machine.

d) Avec un enregistreur multi-pistes on pourra étudier simultanément d'autres variables ; en particulier la pression du sinus longitudinal supérieur.

e) Pour diminuer les phénomènes douloureux secondaires, nous pensons (comme NELSON et GOODMAN) remplacer le sérum physiologique par un liquide céphalorachidien artificiel.

f) Il faudra enfin revoir le problème de l'adaptation des débits de perfusion à l'âge des malades étudiés.

CONCLUSIONS

Le présent travail a consisté en l'étude d'un test manométrique destiné à évaluer les possibilités de résorption du L. C. R. Le test comprend l'enregistrement des variations de la P. I. C. en réponse à une perfusion sous arachnoïdienne lombaire, d'un liquide physiologique, à débit constant. Les tracés ont été étudiés qualitativement et quantitativement par analyse statistique des données numériques de chaque test.

Pratiqué chez 25 patients, les principaux résultats sont les suivants :

1°) Le test permet de distinguer aisément les sujets normaux et pathologiques, du point de vue de la physiologie liquidienne.

2°) Les paramètres les plus intéressants à considérer sont les plateaux d'équilibre, la dénivellation des pressions, la pente de la phase de décroissance et la résistance à l'écoulement. Toutes ces valeurs se sont montrées significativement différentes chez les sujets normaux et pathologiques, en particulier chez les hydrocéphales.

3°) Les valeurs moyennes de ces paramètres avec leur intervalle de confiance ont pu être calculées dans chaque catégorie clinique ; ces chiffres actuels sont encore très larges, en rapport avec le petit nombre des cas étudiés, mais une plus longue expérience devrait aboutir à préciser les valeurs et à amenuiser les marges.

4°) Les résultats établis avec un débit de 0,75 ml/mn nous paraissent au moins aussi significatifs, sur le plan statistique que ceux obtenus avec 2 ml/mn et probablement plus valables sur le plan physiologique.

5°) La mise en équation des hypothèses actuellement admises au sujet de la physiologie liquidienne aboutit à décrire les phénomènes en cause comme des fonctions exponentielles ; la comparaison de ces courbes théoriques avec les courbes réelles correspondantes montre :

a) que les hypothèses admises conduisent à une assez bonne approximation,

b) mais qu'elles ne sont pas pour autant vérifiées, les courbes réelles différant significativement d'une fonction exponentielle, du moins unique.

La signification de ces faits a été discutée. Il faut en rechercher l'explication dans certaines simplifications sans doute abusives (module d'élasticité unique pour le lit vasculaire). Il faut également faire intervenir des facteurs non inclus dans le modèle (élasticité du crâne du nourrisson, phénomènes vasomoteurs).

6°) Sur le plan pratique, la méthode est succinctement comparée à celle du transit isotopique, faisant apparaître qu'il n'y a entre les deux aucune opposition, mais au contraire une certaine complémentarité. Dès maintenant nous commençons à lui accorder confiance en clinique.

7°) Quelques améliorations sont enfin envisagées pour l'avenir : anesthésie mieux adaptée, standardisation plus rigoureuse, usage de solutés plus physiologiques, méthodes d'enregistrement plus perfectionnées.

Le 25 Mars 1972

Le Président de Thèse :

P. JANNY.

Le 27 Mars 1972

Le Doyen :

G. MEYNIEL.

Vu et Permis d'Imprimer

N° M. 16 / 72

Le 11 Avril 1972

Le Doyen

G. MEYNIEL

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - AKERMAN M.
La scintigraphie dans les affections du système nerveux central.
Vie Médicale, 1969, 24, 4, 3067-3093
- 2 - ALKSNE J.R. et WHITE L.E.
Electron microscope study of the effect of increased intracranial pressure on the arachnoid villus
J. Neurosurgery, 1965, 22, 481.
- 3 - BEDFORD T.H.B.
The effects of increased intracranial venous pressure on the pressure of the cerebrospinal fluid.
Brain, 1935, 58, 427-447.
- 4 - BENABIB A.L.
Contribution à l'étude de l'hypertension intracrânienne, modèle mathématique - Etude théorique, vérification expérimentale.
1970- Thèse Médecine, Grenoble, n° d'ordre 31.
- 5 - BERING E.A. Jr et SALIBI B.
Production of hydrocephalus by increased cephalic, venous pressure.
A.M.A. Archs. Neurol. Psychiat; 1959, 81, 693-698.
- 6 - BERING E.A. Jr.
Circulation of the cerebrospinal fluid under varying conditions.
J. Neurosurgery, 1962, 19, 405-413.
- 7 - BERING E.A. Jr et SATO O.
Hydrocephalus : changes in formation and absorption of cerebrospinal fluid within the cerebral ventricles.
J. Neurosurgery, 1963, 20, 1050-1063.

- 8 - BRIGHMAN M.W. et PALAY S.L.
The fine structure of ependyma in the brain of the rat
J. cell. Biol., 1963, 19, 415-439.
- 9 - CALHOUN M.C., HURT H.D., EATON H.D., ROUSSEAU J.E. Jr et HALL R.C. Jr
Rates of formation and absorption of cerebrospinal fluid in holstein male calves.
Univ. of Conn., Coll. Agr. Exp., Staff Bull, 1967, 401.
- 10- CSERR H.
Potassium exchange between cerebrospinal fluid, plasma and brain.
Amer. J. Physiol., 1965, 209, 1219-26.
- 11- CUSHING H.
Some experimental and clinical observations concerning states of increased intracranial tension
Amer. J. Med. Sc, 1902, 124, 375-400
- 12- CUTLER R.W.P., PAGE L., GALICICH J. et WATTERS G. V.
Formation and absorption of cerebrospinal fluid in man.
Brain, 1968 b, 91, 707-720.
- 13- DANDY W. E.
Where is cerebrospinal fluid absorbed ?
J. Amer. Med. Ass, 1929, 92, 2012-2014.
- 14- DAVSON H.
Physiology of the ocular and cerebrospinal fluids.
London, Churchill, 1956.
- 15- DAVSON H.
Physiology of the cerebrospinal fluid
London, Churchill, 1967.
- 16- DAVSON H., HOLLINGSWORTH G. et SEGAL M.B.
The mechanism of drainage of the cerebrospinal fluid
Brain, 1970, 93, 665-678.
- 17- DELAND F.H., JAMES A. E., WAGNER H.N. et HOSAIN F.
Cisternography with ^{169}Yb - DTPA
J, Nucl. Med, 1971, 12, 10, 683-689.
- 18- DI CHIRO G. -
New radiographic and isotopic procedures in neurological diagnosis.
Jama, 1964, 188, 524-529.

- 19- DI CHIRO G., REAMES P.M., MATTHEWS W.B.
Risa-ventriculography and risa-cisternography.
Neurology, Minneap, 1964, 14, 185.
- 20- DOHRMANN G. J. et BUCY P. C.
Human choroïd plexus : a light and electron microscopic study.
J. Neurosurgery, 1970, 33, novembre, 505-516.
- 21- DU BOULAY G. H.
Pulsatile movements in the C. S. F. pathways
Br. J. Radiol., 1966, 39, 255-262.
- 22- ELMAN R. -
Spinal arachnoïd granulations with especial reference to the cerebrospinal fluids.
Johns Hopkins Hosp. Bull, 1923, 34, 99-104.
- 23- FLEXNER L. B., CLARK J. H., et WEED L. H.
The elasticity of the dural sac and its contents.
Amer. J. Physiol, 1932, 101, 292.
- 24- FOLDES F. F. et ARROWOOD J. G. -
Changes in cerebrospinal fluid pressure under the influence of continuous subarachnoïdal infusion of normal saline.
J. Clin. Invest, 1948, 27, 346-351.
- 25- FRICK E. et SCHEID-SEYDEL L. -
Untersuchungen mit J 181 markiertem β globulin zur frage der abstammung der liquoreiweisskörper.
Klin. Wschr., 1960, 38, 1240-1243.
- 25 bis- GUILLAUME J. et JANNY P. -
Manométrie intracrânienne continue. Intérêt de la méthode et premiers résultats.
Rev. Neurol, 1951, 84, 131, 142.
- 26- HAUG K. et GOTTKKE L. -
Liquordruck und liquorchemismus vor und nach entgernung grosser liquormengen und deren beeinflussbarkeit durch pharmaca.
Arch. Psychiat. Nervenkr., 1933, 99, 426.
- 27- HEYSEY S.R., HELD D. et PAPPENHEIMER J. R. -
Bulk flow and diffusion in the cerebrospinal fluid system of the goat.
Amer. J. Physiol., 1962, 203, 775-781.
- 28- HILL N. C., Mc KENZIE B. F, Mc GUCKIN W. F., GOLDS-TEIN N. P. et SVIEN H. J. -
Proteins, glycoproteins and lipoproteins in the serum and cerebrospinal fluid of healthy subjects.
Proc. Staff. Meet. Mayo. Clin., 1958, 33, 686-698.

- 29- HILL N. C. , GOLDSTEIN N.P. , Mc KENZIE B. F. , Mc GUCKIN W. F. et SVIEN H. J. -
Cerebrospinal fluid proteins, glycoproteins and lipoproteins in obstructive lesions of the central nervous system.
Brain, 1959, 82, 581-593.
- 30- HUSSEY F. , SCHANZER B. et KATZMAN R. -
A simple constant infusion manometric test for measurement of C. S. F. absorption.
2- Clinical studies.
Neurology, 1970, 20, 7, 665-680.
- 31- KATZMAN R. et HUSSEY F. -
A simple constant infusion manometric test for measurement of C. S. F. absorption
1- Rationale and method
Neurology, 1970, 20, 6, 534-544.
- 32- KEY et RETZIUS
Studien in der anatomie des nervensystems und des binde-
gervebes.
Erste Abtheilung - Stockholm, Samson et Wallin, 1875, 6.
- 33- LAZORTHES G. -
Le liquide céphalorachidien - le système nerveux central
Masson et Cie, Edit, Paris, 1967.
- 34- LAZORTHES Y. -
Les acquisitions récentes concernant les données morpholo-
giques de la circulation du liquide céphalo-rachidien.
Rev. Med. Toulouse, 1971, 7, 467- 479.
- 34 bis - LUNDBERG N. -
Continuous recording and control of ventricular fluid pres-
sure in neurosurgical practice.
Acta psychiat. Neurol. Scand, 1960, 36, suppl. 149, 1-193
- 35- MAC CARTY L. E. et BORISON H. L. -
Ventricular cerebrospinal fluid dynamics examined radio-
graphically in the cat.
Exp. Neurol., 1967, 17, 57-64.
- 36- MASSERMAN J. H. -
Cerebrospinal hydrodynamics ; clinical experimental stu-
dies.
Archs. Neurol. Psychiat. Chicago, 1934, 32, 523-553.
- 37- MILLEN J. W. et WOOLLAM D. H. M. -
The anatomy of the cerebrospinal fluid
London : O. V. P. , 1962.

- 38- MONAKOW (C. Von)
Die lokalisation in grosshirn
1914, 1 vol., Bergmann editi, Wiesbaden.
- 39- MORTENSEN D.A. et WEED L. H. -
Absorption of isotonic fluids from the subarachnoïdespace
Amer. J. Physiol., 1934, 108, 458-468.
- 39 bis- NELSON J.R. et GOODMAN S. J. -
An evaluation of the cerebrospinal fluid infusion test for
hydrocephalus.
Neurology, 1971, 21, 1037-1053.
- 40- OMMAYA A.K. -
Subcutaneous reservoir and pump for sterile access to ven-
tricular cerebrospinal fluid.
Lancet, 1963, 2, 983-984.
- 41- PACCHIONI-
Dissertationes physico anatomicae de dura menynge huma-
na, novis experimentis et lucubrationibus
Auctae et illustratae Romae, 1721, in 8°.
- 42- PAPPENHEIMER J.R. . HEISEY S.R., JORDAN E. F., et
DOWNER De.C.
Perfusion of the cerebral ventricular system in unanesthe-
tized goats;
Amer. J. Physiol, 1962, 203, 763-774.
- 43- PESTALOZZI
Ueber anevrysmata spina der kleinen gehirnarterien und
ihren zusammershang mit apoplexie.
Würsbrug, F.E., Thein, 1849, 8, 24 pp.
- 44- PHILIPPON J. -
Formation, circulation et résorption du liquide céphalora-
chidien.
Rev. Prat., 1968, 18, 10, 1503-1510.
- 45- POLLAY M. et DAVSON H-
The passage of certain substances out of the cerebrospi-
nal fluid.
Brain, 1963, 86, 137-150.
- 46- RISER M. -
Du liquide céphalorachidien (Revue critique de quelques
points de physiopathologie).
Encephale, 1935, 30, 30-39.

- 47- RUBIN R. C. , HENDERSON D. S. , OMMAYA A. K. , WALKER M. D. , et RALL D. P. -
The production of cerebrospinal fluid in man and its modification by acetazolamide.
J. Neurosurgery, 1966, 25, 430-436.
- 48- RYDER H. W, ROSENAUER A. , PENKA E. J. , EPSEY F. F. et EVANS J. P. -
Failure of abnormal cerebrospinal fluid pressure to influence cerebral function.
Arch. Neurol. Psychiat (chic), 1953, 70, 563.
- 49- SCHALTENBRAND G. et WORDEHOFF P. -
Ein einfaches verfahren zur bestimmung der liquorproduktion und liquorresorption in der klinik.
Nervenarzt, 1947, 18, 458.
- 49 bis - SCHWARTZ D. -
Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes.
Paris. Plammarion 1963.
- 50- SEIRO V. -
Über die messung des intraduralen reserverraums.
Acta. Chir. Scandinav, 1943, 89, 139.
- 51- SHABO A. L. et MAXWELL D. S. -
The morphology of the arachnoid villi : a light and electron microscopic study in the monkey.
J. Neurosurgery, 1968 (a), 29, 451-463.
- 52- SHABO A. L. et MAXWELL D. S. -
Electron microscopic observations on the fate of particulate matter in the cerebrospinal fluid.
J. Neurosurgery 1968 (b), 29, 464-474.
- 53- SJOQVIST O. -
Beobachtungen über die liguorsekretion beim menschen
Zentbl. Neurochir. : 1937, 2, 8-17.
- 54- SWEET W. H. et LOCKSLEY H. B. -
Formation, flow and reabsorption of cerebrospinal fluid in man.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med, 1953, 84, 397-402.
- 55- TENNYSON V. M et PAPPAS G. D. -
An electron microscope study of ependymal cells of the foetal, early post natal and adult rabbit.
Z. Zellforsch, 1962, 56, 595-618.

- 56- TVETEN L. -
Cerebrospinal fluid proteins in obstructive lesions of the central nervous system.
Acta. Neurol. Scand., 1965, 41, 80-91.
 - 57- VOETMANN E. -
On the structure and surface area of the human choroid plexuses.
A quantitative anatomical study.
Acta. anat., 1949, 8, suppl. 10 : 116 pp
 - 58- WEED L. H. -
Studies on cerebrospinal fluid. II the theories of drainage of cerebrospinal fluid with analysis of the methods of investigation.
J. Med. Res., 1914 (a), 31, 21-49.
 - 59- WEED L. H. -
Studies on cerebrospinal fluid. IV the dual source of cerebrospinal fluid.
J. Med. Res, 1914, (b), 31, 93-117.
 - 60- WEED L. H. -
Forces concerned in the absorption of the cerebrospinal fluid.
Amer. J. Physiol., 1935, 114, 40-45.
 - 61- WEED L. H. -
Meninges and cerebrospinal fluid.
J. Anat., 1938, 72, 181-215.
 - 62- WELCH K. et FRIEDMAN V. -
The cerebrospinal fluid valves.
Brain, 1960, 83, 454-469.
 - 63- WELCH K. et POLLAY M. -
Perfusion of particles through arachnoid villi of the monkeys.
Amer. J. Physiol., 1961, 201, 651-654.
 - 64- ZAND N. -
Les plexus choroïdes.
1930, Masson, edit, Paris.
-

